

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. médecine "Lyon-Nord"

— —
Année 1977 - N° 616
— —

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES FORMES NERVEUSES
DE LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE**

— * —

A propos de 6 cas observés à la Clinique des Maladies Infectieuses
de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Professeur A. BERTOYE)

THÈSE

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Geneviève EXCLER née CAVAILHER

née le 28 Mai 1953 à Lyon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. médecine "Lyon-Nord"

— —
Année 1977 - N° 615
— —

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES FORMES NERVEUSES
DE LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE**

— * —

A propos de 6 cas observés à la Clinique des Maladies Infectieuses
de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Professeur A. BERTOYE)

THÈSE

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1
et soutenue publiquement le 20 Décembre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Geneviève EXCLER née CAVAILHER

née le 28 Mai 1953 à Lyon

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY

1871

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES FORMES TYPES
DE LA MONOMORPHIE INFERIEURE

Auteurs: M. J. VAN DER WOUDE, M. J. VAN DER WOUDE, M. J. VAN DER WOUDE
Leiden, 1871



THESE

DE

LA FACULTE DES SCIENCES

DE LEIDEN

PAR M. J. VAN DER WOUDE

LEIDEN, 1871

chez M. J. VAN DER WOUDE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - Lyon 1

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET, Chercheur

Troisième Vice Président : Monsieur A. LOPEZ , Etudiant

- o -

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD

- o -

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

Médecine Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)

Alexis-Carrel : Directeur : Professeur MORNEX

Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)

Biologie Humaine : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

Technique de Réadaptation : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

Sciences Pharmaceutiques : Directeur : Professeur C. BIZOLON

Sciences Odontologiques : Directeur : Professeur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

Mathématiques : Directeur : Professeur E. COMBET

Physique : Directeur : Professeur J. DELMAU

Chimie et Biochimie : Directeur : Professeur J. HUET

Sciences de la nature : Directeur : Professeur R. GINET

Sciences Physiologiques : Directeur : Professeur WORDE J.F.

I.U. de Technologie n° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.

I.U. de Technologie n° 2 : Directeur : M. GALLET J.

Observatoire : Directeur : M. MONNET Guy

Physique Nucléaire : Directeur : Professeur GUSAKON

Mécanique : Directeur : Mlle COMTE BELLOT G.

" Le travail est l'amour rendu visible "

K. Gibran.

A Jean-Louis

Cette thèse est dédiée :

A ma mère, en hommage à tout ce qu'elle est

A mon père, ses qualités professionnelles sont un exemple, je souhaite lui exprimer ici mon estime et mon affection

A ma soeur et amie, aux siens

A mes parents de Villeurbanne

A toute ma famille

Aux amis, compagnons de route, de rêves et d'espérance.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Assesseurs : Monsieur le Professeur P. VINCENT
Monsieur le Professeur J.L. BERTRAND (M.C.A.)
Monsieur le Professeur C. BOURRAT

A Monsieur le Professeur André BERTOYE

Il a bien voulu accepter la présidence de mon jury de thèse ; très touchée de sa bienveillance, je lui exprime ici ma reconnaissance et mon profond attachement.

A Monsieur le Professeur P. VINCENT

J'ai apprécié au cours de mes premières années d'étude, la qualité de son enseignement. Je le remercie d'avoir accepté d'être l'un de mes juges.

A Monsieur le Professeur C. BOURRAT

Bien volontiers il a consenti à juger mon travail. Je l'en remercie.

A Monsieur le Professeur J.L. BERTRAND

Il a bien voulu s'intéresser à mon travail en acceptant de la juger, je l'en remercie.

A Monsieur le Docteur D. PEYRAMOND

Assistant à la Clinique des Maladies Infectieuses

Il a guidé ce travail aussi bien dans sa conception que dans sa réalisation. Sa disponibilité, son sens de la critique m'ont beaucoup aidé.

Je lui présente ici ma reconnaissance la plus amicale.

A Monsieur le Docteur DENOYEL

Chef du service de virologie de l'Institut Pasteur.

Je le remercie de la cordialité de son accueil et de ses conseils.

A Madame le Docteur A. MICOULLLOUD

A Madame le Docteur O. METRAT

Elles m'ont accueillie et aidée à me confirmer
dans cette voie de la médecine praticienne.

Qu'elles soient assurées de mon fidèle attachement.

Table des matières

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE : LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE</u>	3
I - Etiologie	4
II - Immunopathologie :	8
A/- L'anticorps de Paul Bunnell et Davidsohn	
B/- Autres anticorps	
C/- Les lymphocytes atypiques	
III - Epidémiologie	11
IV - Forme classique : A/ Description clinique B/ Diagnostic	
V - Formes atypiques	16
<u>DEUXIEME PARTIE : LES FORMES NERVEUSES</u>	18
I - Exposé des observations	19
II - Généralités sur les formes nerveuses	44
A/- Historique	
B/- Circonstances étiologiques	
III - Les formes méningées	48
A/- Etude clinique et biologique	
B/- Formes diverses	
IV - Les formes encéphalitiques	53
A/- Les méningo-encéphalites	
B/- Les encéphalites pures	
C/- L'électroencéphalogramme	
D/- Evolution, anathomo-pathologie	
V - Les formes périphériques	61
A/- Les polyradiculonévrites	
B/- Les paralysies des nerfs crâniens	
a) nerf optique et oculo-moteurs	
b) nerf facial	
c) autres nerfs crâniens	
d) les multinévrites	
C/- Les paralysies des nerfs rachidiens	
VI - Diagnostic et traitement des formes nerveuses	68
A/- Diagnostic positif	
B/- Diagnostic différentiel	
C/- Traitement	
<u>CONCLUSIONS</u>	74
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	77

ABREVIATIONS

Nous utiliserons au cours du texte, les abréviations suivantes :

A.D.P.	=	Adénopathies
C.F.	=	Anticorps fixant le complément
E.A.	=	Early Antigen
E.B.V.	=	Virus d'Epstein-Barr
E.B.N.A.	=	Epstein-Barr Nuclear Antigen
E.E.G.	=	Electro-encéphalogramme
Ig G	=	Immunoglobuline G
Ig M	=	Immunoglobuline M
L.C.R.	=	Liquide céphalo-rachidien
M.N.I.	=	Mononucléose infectieuse
P.B.D.	=	Paul Bunnell et Davidsohn
P.R.N.	=	Polyradiculonévrite
V.C.A.	=	Viral Capsid Antigen

INTRODUCTION

La mononucléose infectieuse dans la pratique courante, semble être une unité à la fois clinique et hématologique ; mais lorsqu'on étudie la littérature, elle se transforme en une affection aux aspects multiples. Il s'agit d'une maladie infectieuse aiguë, sporadique, touchant essentiellement le tissu lympho-réticulaire. DAMESHEK en 1966 parle de maladie lympho-proliférative auto-limitée. Elle est probablement due au virus d'Epstein-Barr, virus du groupe Herpès, reconnu initialement dans des cellules provenant de lymphome de Burkitt.

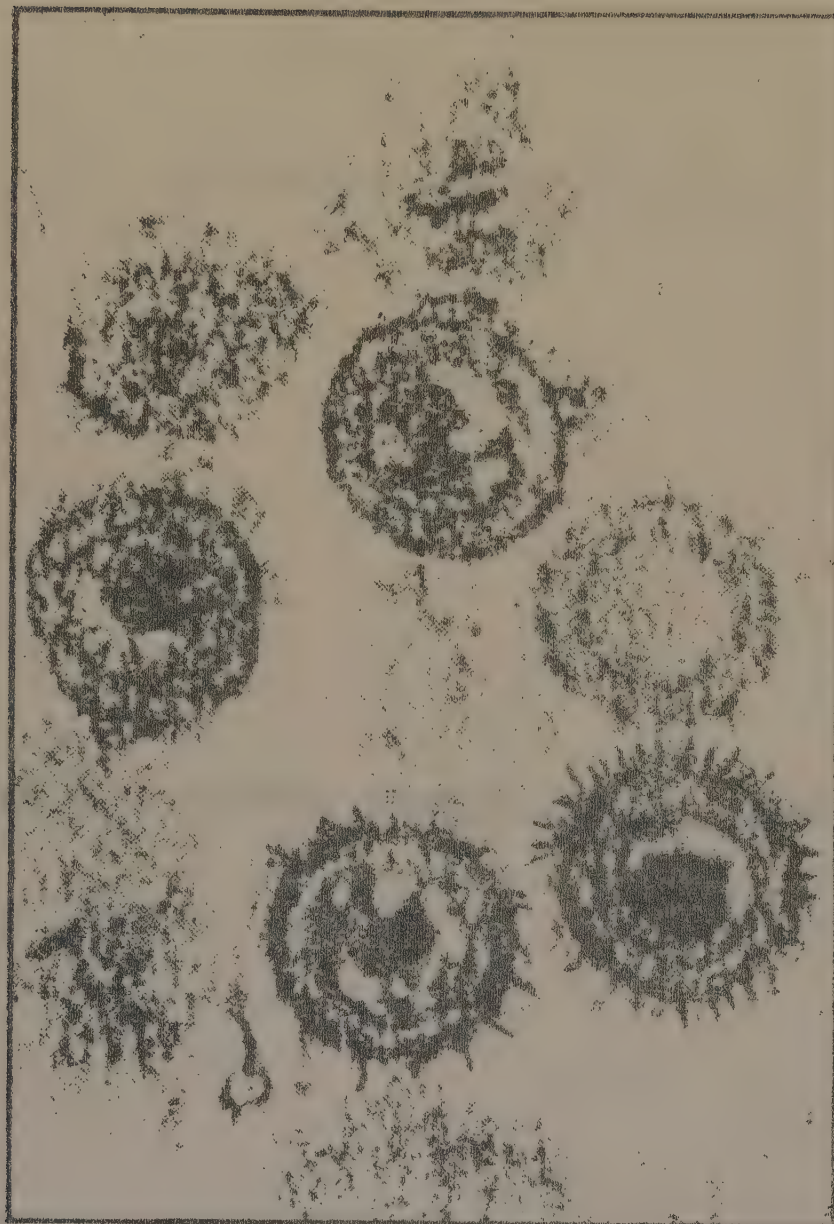
Sa place nosologique est restée longtemps imprécise, selon que l'on s'attachait à l'aspect clinique ou cytologique, que l'on en faisait une maladie ou un syndrome. En 1889, PFEIFFER décrit la fièvre ganglionnaire ; puis les observations sont rapportées sous le nom de pseudo-leucémie lymphoïde en particulier par TÜRCK qui reprit ses lames de sang après avoir rencontré bien vivante la dame qu'il avait condamnée quelques mois plus tôt avec le diagnostic de leucémie lymphoïde ; un peu plus tard ces mêmes cellules sont appelées monocytes et on parle d'angine à monocytes. En 1943, SOHIER propose de définir la mononucléose infectieuse comme une entité clinique associée à une formule lymphomonocytaire et à la présence dans le sang d'anticorps hétérophiles. L'autonomie de la mononucléose paraissait assurée sur les plans clinique, cytologique et sérologique. La découverte de l'agent responsable en 1967, et les recherches immunologiques soulèvent à nouveau le problème de l'interprétation de la mononucléose infectieuse.

Elle peut se présenter sous de multiples aspects cliniques. A partir de six observations issues de la Clinique des Maladies Infectieuses (Professeur A. BERTOYE), nous proposons une approche du domaine neurologique de la maladie. Il nous a paru important de présenter dans une première partie un aperçu de la conception actuelle de la mononucléose infectieuse ; la connaissance des critères hématologiques et sérologiques de diagnostic, est nécessaire à l'identification des formes atypiques que sont les formes nerveuses. Les formes méningées à type de méningite lymphocytaire aiguë sont les plus fréquemment décrites ; les formes encéphalitiques plus rares, mais parfois plus alarmantes, sont en règle de bon pronostic ; enfin les formes périphériques font l'objet de la plupart des publications récentes. Après avoir ainsi précisé les diverses formes nerveuses de la mononucléose infectieuse, nous en soulignerons les aspects diagnostiques et thérapeutiques.

PREMIERE PARTIE

LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE

Figure 1



Epstein-Barr virus produit dans le surnageant
d'une lignée lymphoblastoïde.

Les caractères cliniques, cytologiques et thérapeutiques de la mononucléose infectieuse (M.N.I.) sont classiques. Des syndromes mononucléosiques très proches peuvent être constatés au cours d'infections ayant pour cause le cytomégalo virus, le toxoplasme et aussi, mais avec une forme clinique prêtant moins à confusion, le virus hépatotrope de l'hépatite infectieuse, les adénovirus, le virus rubéolique entre autres agents responsables. La mononucléose infectieuse doit être identifiée de la façon la plus précise possible. Nous nous attacherons en premier lieu à l'étude de son étiopathogénie. Elle semble correspondre à la forme patente de la primo-infection par le virus de Epstein-Barr (23-71).

I - ETIOLOGIE

Le virus a été isolé par EPSTEIN et BARR en 1964, dans les cellules provenant de lymphome de Burkitt (tumeur cervico-faciale de l'enfant africain en Afrique Equatoriale, Orientale et Centrale, Nouvelle-Guinée et Papouasie) (18-23-55). C'est un virus du groupe Herpès (Figure 1). Virus à A.D.N., il a toutes les caractéristiques des virus Herpès en particulier la présence d'une capside, entourée d'une enveloppe elle-même hérissée de projections d'origine virale et de structures d'origine cellulaire. C'est un virus ubiquitaire, agent infectant banal pour l'homme.

La responsabilité du virus dans la mononucléose infectieuse a été découverte fortuitement en 1967 (23-55) : une technicienne du laboratoire des HENLE contracta la mononucléose infectieuse pendant qu'elle travaillait sur le virus, on constata alors l'apparition d'anticorps anti E.B.V. dans son sérum, et la mise en culture possible de ses lymphocytes. Un virus ayant les caractères du virus E.B. fut retrouvé dans les lymphocytes. Le fait s'est ensuite répété dans divers laboratoires.

Le lien de causalité entre le virus E.B. et la mononucléose infectieuse repose sur les enquêtes sérologiques et les études virologiques menées, en particulier, dans les universités américaines (23). Les faits sont les suivants :

* Absence des anticorps E.B.V. type Immunoglobuline G (IgG) avant la maladie.

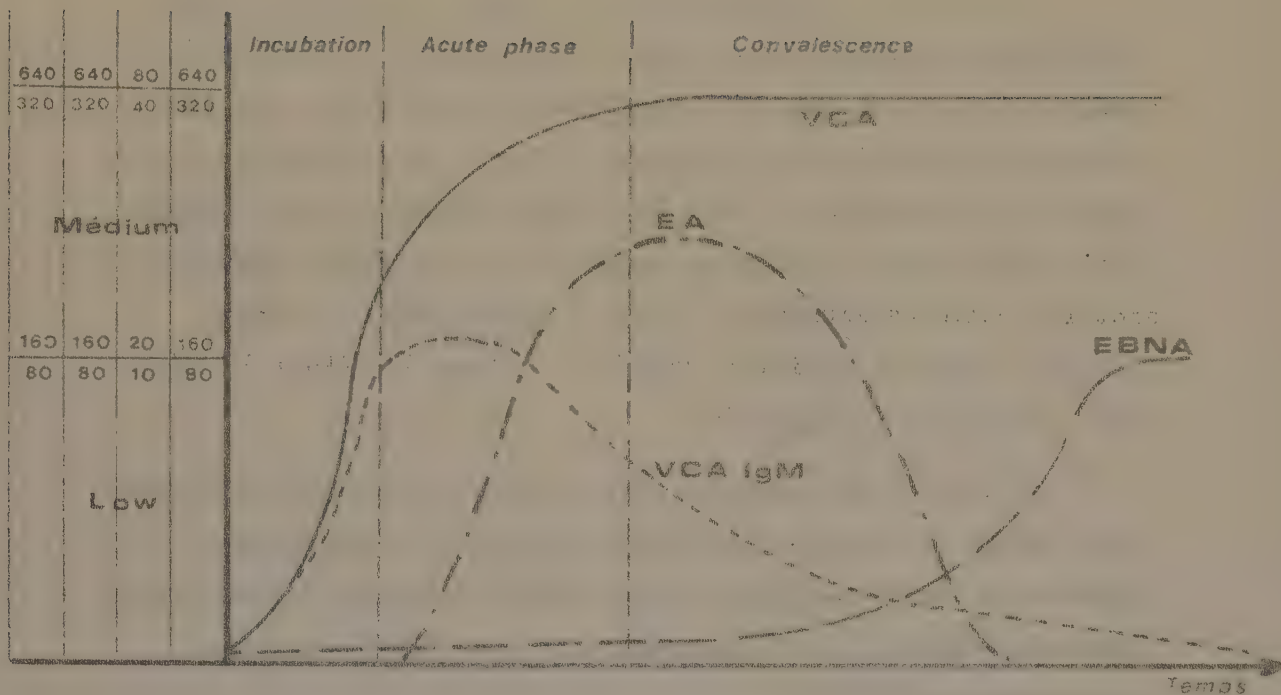
* Apparition de ces anticorps à des titres croissants lors de la survenue de la maladie et persistance ensuite. Il a été démontré la présence d'anticorps Immunoglobulines M (IgM) lors de la phase aiguë de la mononucléose infectieuse, et leur disparition pendant la convalescence. Ceci indique une infection récente et primitive par le virus. La présence des anticorps implique l'immunité vis-à-vis de la maladie, leur absence est signe d'une atteinte possible. Sur 268 étudiants américains dont le sérum ne contenait pas d'anticorps anti E.B.V., 15 % développèrent une M.N.I., sur 94 qui avaient des anticorps aucun n'a fait de mononucléose infectieuse (Etude menée sur 4 ans par EVANS 23).

* Aucun autre virus connu n'induit la montée de tels anticorps, et aucun autre anticorps viral n'a été trouvé dans les mononucléoses infectieuses à réaction de Paul Bunnell et Davidsohn positive. Il n'a jamais été mis en évidence de séro-conversion en dehors de la M.N.I. (73).

* Le virus a été isolé dans la gorge de patients présentant une mononucléose infectieuse : NIEDERMAN (52) présente les résultats de 20 lavages de gorge, chez 15 sujets il y eut une élimination intermittente du virus, chez 3 une élimination permanente du 15ème jour au 3ème mois après le début, chez 2 sujets il n'y avait pas de virus isolable. On ne sait encore quelles sont les cellules impliquées dans la multiplication virale. Le virus pourrait persister jusqu'à 1 an dans la gorge, il peut donc y avoir un portage sain.

Le virus est retrouvé, enfin, dans les cultures de lymphocytes après la maladie. Il infecte IN VITRO les lymphocytes B humains, et donne naissance à des lignées continues : les lignées lymphoblastoïdes. Il n'a pas été isolé dans les lymphocytes fraîchement prélevés.

* Les essais de transmission de la maladie sont limités du fait d'une possible intervention du virus dans les mécanismes de l'oncogénèse. Une affection ayant les caractères d'une M.N.I. a été décrite dans les suites d'une perfusion (KLEMOLA cité par HENLE 55), le cytomégalovirus avait été formellement exclu dans ce cas (c'est le principal agent des syndromes mononucléosiques post-transfusionnels 65). La reproduction expérimentale de la maladie n'a pu être faite chez l'homme. Chez le singe, on obtient des manifestations cliniques similaires et des montées d'anticorps qui semblent être des anticorps anti E.B.V.



Chronologie d'apparition des Anti-corps anti-EVB
au cours de la Mononucléose Infectieuse

(d'après Guy De THE : virus d'Epstein-Barr, en cancérologie humaine)
Lyon Médical 1976, 235, 9, 827-832.

Il existe donc de solides arguments pour admettre que ce virus est l'agent de la mononucléose infectieuse. La primo-infection peut s'exprimer de 2 façons (18-23) : il semble que dans les pays à bas niveau socio-économique la primo-infection survienne tôt et à bas bruit ; dans les pays à climat tempéré et haut niveau socio-économique la primo-infection survient entre 5 et 20 ans, souvent inapparente (80 % des individus possèdent des anticorps sériques spécifiques du virus à l'adolescence). Lorsqu'elle se manifeste, c'est sous la forme d'une mononucléose infectieuse. Comme nous l'avons dit plus haut, les sujets ayant fait une primo-infection inapparente au virus E.B. sont immunisés contre la mononucléose infectieuse.

Le profil sérologique anti E.B.V. a été établi (DE THE et Coll. - 18). Les trois antigènes sont :

- Les E.B.N.A. (Epstein Barr Nuclear Antigen) antigènes nucléaires associés à la transformation cellulaire.
- Les E.A. (Early Antigen) antigènes précoces associés à la replication virale.
- Les V.C.A. (Viral Capsid Antigen) antigènes de structure.

Ainsi, apparaissent successivement : des anticorps IgM dirigés contre les V.C.A., puis des IgG contre ces mêmes V.C.A. et contre les E.A., et dans les semaines, les mois ou même les années qui suivent : développement d'anticorps fixant le complément dirigés contre l'antigène nucléaire (E.B.N.A.). A côté de ces anticorps élaborés contre les antigènes de structure du virus, il existe des anticorps induits dans les cellules lymphoblastoïdes infectées contenant le virus ou son génome : anticorps fixant le complément (C.F.) en présence de l'antigène soluble, anticorps neutralisant le virus.

Le virus ubiquitaire est par ailleurs "associé" à deux tumeurs humaines très différentes cliniquement et géographiquement : le lymphome de Burkitt, et le carcinome indifférencié du rhino-pharynx. Enfin, le virus ou ses anticorps à titre élevé ont été décélés au cours d'affections chroniques (sarcoïdose, lupus érythémateux disséminé, maladie de Hodgkin) (71).

II - IMMUNOPATHOLOGIE

La mononucléose infectieuse s'accompagne d'une stimulation considérable et transitoire du système immunitaire humoral, aboutissant à la synthèse d'anticorps les plus divers. Il peut y avoir une dépression, transitoire également, de l'immunité cellulaire (anergie possible à la tuberculine).

Le taux des immunoglobulines est nettement augmenté au cours de la mononucléose infectieuse (71). Le taux des IgM augmente de 100 à 300 %, celui des IgG de 50 à 170 %, celui des IgA de 100 à 200 %. Le taux maximum des IgM est atteint à la première semaine de la maladie, celui des IgG à la 4ème semaine.

A)- L'anticorps de la réaction de Paul Bunnell et Davidschn (P.B.D.)

C'est un anticorps hétérophile, c'est-à-dire une IgM commune à plusieurs espèces animales. L'antigène que reconnaît cet anticorps n'est pas déterminé avec précision. Il est différent de l'antigène hétérophile Forssman ; en particulier il est présent sur les globules rouges de mouton, de boeuf et de cheval, et absent des cellules de rein de singe alors que l'antigène Forssman est présent sur les globules rouges de mouton et les cellules de rein

de singe, et absent des globules rouges de boeuf. Ce n'est pas un anticorps anti E.B.V., il n'est pas spécifique de la M.N.I. Il peut n'apparaître qu'après 2 ou 3 semaines d'évolution et disparaît en 2 à 6 mois. Il peut manquer chez le jeune enfant (8).

B)- Autres anticorps décelés au cours de la M.N.I. :

* Le plus étudié est l'anticorps anti-i. L'antigène i est présent chez l'homme sur les globules rouges foetaux puis est progressivement remplacé par l'antigène I. Seuls de très rares sujets adultes restent i. Au cours de la mononucléose infectieuse un taux élevé d'agglutinines froides IgM de spécificité i est trouvé, et ce dans près de 70 % des cas. Cette agglutinine disparaît en 6 semaines environ. Le rôle de ces agglutinines anti-i dans l'hémolyse qui peut compliquer la mononucléose infectieuse est très probable, il s'agit d'une hémolyse auto-immune à IgM+C' (13-74).

* Des anticorps anti-gamma-globulines humaines sont fréquemment retrouvés par le test au latex. Ces IgM anti IgG sont sans relation avec l'anticorps hétérophile.

* Des anticorps antinucléaires sont décelés transitoirement, et des anticorps anti-muscles lisses dans 70 % des cas.

* Outre ces anticorps réagissant avec les antigènes humains normaux, on a constaté la présence d'anticorps anti-érythrocytaires réagissant avec des antigènes animaux : hémolysines anti-hématies de boeuf, agglutinines anti-hématies de lapin, de cheval ...

Enfin, des anticorps réagissant avec des antigènes bactériens sont de fréquence discutée, on a pu constater un taux élevé d'anticorps anti-salmonelles (CHESSIN cité par VARET - 71).

C)- Les lymphocytes atypiques :

La présence de grandes cellules mononucléaires hyperbasophiles dans le sang circulant, constitue un trait caractéristique de la M.N.I. La nature de ces cellules atypiques est difficile à déterminer. Elles ressemblent aux cellules observées dans un ganglion après stimulation antigénique, ou dans la transformation IN VITRO de lymphocytes T par des substances mitogènes telle la phytohémagglutinine (CARTER et PENMAN - 13). Il est sûr que ces lymphocytes atypiques ont une activité D.N.A. intense et prolifèrent activement. Il semble qu'il s'agisse surtout de cellules T, mais aussi B. Les lymphocytes B augmentent pendant la première semaine de la maladie, puis retournent à la normale. Les lymphocytes T atteignent leur maxima pendant la 2ème semaine de la maladie et persistent pendant 5 à 6 semaines. Etant donné le tropisme du virus pour les lymphocytes B, EVANS (23) suppose que les lymphocytes atypiques sont pour une petite partie des lymphocytes B infectés et pour la plus grande part : des lymphocytes T transformés par l'antigène viral lui-même ou par des néo-antigènes sur la surface des cellules B infectées. Ces cellules T interviendraient dans la synthèse des anticorps et pourraient avoir une activité cytotoxique : OSBORN en 1976 (56) a montré chez 7 patients atteints de mononucléose infectieuse avec P.B.D. positif, la présence de lymphocytes T cytotoxiques pour les cellules lymphoïdes de lymphome de Burkitt contenant le virus E.B. Ces lymphocytes cytotoxiques se sont maintenus pendant 45 jours. Cette activité cytotoxique auto-limitée pourrait expliquer la pathogénie de la maladie (guérison du processus lympho-prolifératif).

III - EPIDEMIOLOGIE

La fréquence de survenue de la mononucléose infectieuse dépend du nombre d'individus qui ont échappé à la primo-infection latente. EVANS (23) la place en 5ème position dans les maladies infectieuses, après l'angine à streptocoque, la rubéole, la rougeole et l'hépatite.

Nous avons vu que en pays de haut niveau socio-économique, elle survient chez l'adulte jeune entre 16 et 29 ans, exceptionnellement avant 3 ans, rarement entre 3 et 12 ans. L'incidence est la même dans les deux sexes, on note seulement que les femmes semblent développer la maladie plus tôt que les hommes (pic de fréquence à 16 ans pour les unes, à 19 ans pour les autres) (23). Elle survient tout au long de l'année sans distinction de saison; les pics saisonniers de syndrome mononucléosique semblent devoir être rattachés à d'autres étiologies (toxoplasmose, cytomégalo-virus) (35).

La contagiosité est connue pour être faible. Le mode de contagion semble être par contact salivaire direct (maladie du baiser), pour qu'il y ait transmission des cellules infectées par le virus. La contagiosité serait alors en rapport avec le taux de virus excrétés par le sujet. La transmission se faisant par contact direct est horizontale (33).

La durée de l'incubation varie entre 35 et 45 jours. Elle peut être plus courte chez l'enfant.

IV - FORME CLASSIQUE

a/- Description clinique :

Si l'on envisage la forme classique, l'aspect clinique est très évocateur. Après la phase d'invasion avec asthénie, céphalées, la maladie constituée regroupe 4 éléments :

- un syndrome infectieux fébrile avec asthénie parfois invalidante. La fièvre peut prendre tous les types, elle se situe autour de 38°5 - 39° ;
- une angine aiguë, érythémateuse, ou pseudo-membraneuse évoquant la diphtérie; des pétéchies du voile sont un signe de valeur ;
- adénomégalie diffuse, surtout sur les chaînes spinales. Les adénopathies sont mobiles, non inflammatoires ;
- une splénomégalie dans 50 % des cas, lisse, régulière, indolore, qui peut être accompagnée d'hépatomégalie (10 % des cas) (8).

b/- Diagnostic :

Les arguments diagnostiques sont de 2 ordres, hématologique et sérologique.

* A la numération formule sanguine : l'anomalie fondamentale est un syndrome mononucléosique (non spécifique) avec une hyperlymphocytose modérée (12.000 à 25.000 Gb) et à la formule la présence de cellules mononucléées de grande taille avec cytoplasme basophile. Ce sont les lymphocytes atypiques. En outre, on note une augmentation du nombre des monocytes normaux, jusqu'à 20 % des cellules blanches (8). Les autres lignées sont normales, élément rassurant devant un tableau clinique qui peut évoquer une leucose.

Le myélogramme, normal, peut contenir des lymphocytes atypiques. Les manifestations sont précoces, mais disparaissent après 2 à 3 semaines. La preuve diagnostique est apportée par les sérologies.

* La réaction de Paul Bunnell et Davidsohn a été, jusqu'en 1968, le seul test diagnostique formel de la mononucléose infectieuse. Elle est le résultat des travaux de Paul et Bunnell qui montrent que l'agglutinine anti-mouton est augmentée au cours de la mononucléose infectieuse (1932), et de Davidsohn qui montre que cette même agglutinine est absorbée par l'extrait de globules rouges de boeuf mais ne l'est pas par l'extrait de rein de cobaye (1937). La réaction se fait sur 3 galeries de tubes. Le titre de l'agglutinine anti-mouton est le plus souvent compris entre 1/160 et 1/2000 (galerie A) ; la réaction sera positive si les agglutinines sont absorbées par les hématies de boeuf (galerie B), pas par le rein de cobaye (galerie C). Le test peut ne se positiver qu'au 3ème jour et parfois seulement après 4 semaines. Il se négative en moyenne en 6 semaines après le début de la maladie. Il ne s'agit pas d'un test spécifique. Il semble qu'il n'y ait pas de rapport entre le titre des anticorps hétérophiles et la sévérité de la maladie (13).

Il existe des cas de mononucléose infectieuse patente cliniquement avec P.B.D. négatif. Ceci se voit chez l'enfant et chez les sujets de groupe sanguin A. Ce rapport avec les groupes érythrocytaires est encore inexpliqué, peut-être s'agit-il d'une incapacité d'ordre génétique à l'élaboration des anticorps hétérophiles ? Ces mononucléoses infectieuses à P.B.D. négatif, posent le problème des syndromes mononucléosiques d'autres étiologies, la sérologie spécifique virale prend alors toute sa valeur.

* Autres tests en tubes :

- La recherche des hémolysines anti-boeuf. Ce test apparaîtrait plus sensible que le P.B.D., il permet d'affirmer le diagnostic de mononucléose infectieuse si le Paul Bunnel Davidsohn est négatif. Il semble intéressant pour un laboratoire recevant de nombreux sérums. Il est positif (taux ≥ 160) pendant 2 mois seulement, après le début de la maladie (35).
- La recherche des agglutinines pour les hématies de mouton papainées.

* Tests rapides sur lames :

Ils utilisent les hématies de cheval qui sont trois fois plus sensibles que les globules rouges de mouton à l'agglutinine de Paul Bunnel et Davidsohn. Aucun d'eux ne permet d'établir avec sécurité le diagnostic.

- Le M.N.I. test ou réaction de Hoff et Bauer, recherche sur lame le pouvoir agglutinant du sérum à tester mis en présence d'une suspension d'hématies de cheval formolées.
- Le Monospot proposé en 1968 par LEE DAVIDSOHN et PANCZYSZYN, utilise les hématies de cheval en solution citratée et une absorption du sérum à tester par un extrait de rein de cobaye et des stromas d'hématies de boeuf. Test rapide qui reprend le principe de la réaction de P.B.D., il semble intéressant. Les résultats négatifs doivent être vérifiés par un P.B.D. si la suspicion clinique est forte (65).

* Enfin les sérologies virales par la technique d'immuno-fluorescence indirecte sur cellules en culture fixées à l'acétone. L'augmentation significative des anticorps ne peut être constatée que si le premier prélèvement a été précoce, ceci est rare, le malade faisant appel au médecin alors que la maladie évolue souvent depuis plusieurs jours. On admet qu'un titre supérieur ou égal à 160 correspond à une infection récente. La meilleure formule serait d'isoler les anticorps V.C.A IgM, la technique est connue mais est délicate. Nous avons vu la chronologie d'apparition des anticorps, les anti E.A. sont le témoin d'une infection récente, mais on ne les retrouve que dans 70 % des cas (23) et il faut faire un prélèvement avant le 7ème jour de la maladie pour constater une augmentation significative. Ce sont donc les anti V.C.A. les plus couramment dosés.

- La mise en évidence du virus est basée sur son pouvoir transformant de lymphocytes humains sains. L'isolement est difficile. Il faut ajouter le produit de lavages de gorges à des lymphocytes humains de cordon ombilical, les cultures sont observées pendant 8 semaines (47).

Les sérologies spécifiques et la recherche du virus peuvent confirmer un diagnostic déjà établi, ou établir le diagnostic d'un syndrome mononucléosique à P.B.D. négatif (ce en particulier chez l'enfant).

Cette longue étude des examens para-cliniques nous a paru nécessaire pour cerner le diagnostic des formes atypiques multiples. Le polymorphisme vient de la diffusion extrême du processus.

V - LES FORMES ATYPIQUES

Nous retiendrons les manifestations nerveuses qui font l'objet de ce travail. Elles représentent la 2ème cause de décès après les ruptures de rate. Mais également :

- Les manifestations hépatiques, l'atteinte hépatique biologique et anatomique est quasiment constante dans les formes communes (85 % des cas), l'évolution est toujours bénigne. Il peut survenir une véritable hépatite ictérogène très voisine de "l'hépatite à virus hépatotrope classique". Les perturbations des tests fonctionnels sont identiques dans les 2 affections (8).

- Les formes cutanées, elles représentent 10 % de l'ensemble des formes cliniques (MONNET - 50). Le type de l'éruption est variable, simulant les maladies éruptives. L'éruption excède généralement 24 heures. La fréquence de survenue est certainement à relier au traitement antibiotique mis en route devant l'angine, ce en particulier pour l'AMPICILLINE qui peut entraîner des rashes allergiques. La classique survenue de ces rashes à l'AMPICILLINE leur donne une valeur diagnostique certaine.

- Les formes hématologiques à type d'anémie hémolytique (avec souvent un titre élevé d'auto-agglutinines froides à spécificité anti-i) et de purpura thrombopénique aigu (74).

- Les formes fébriles pures, simulant une fièvre typhoïde, une brucellose (73). Il a été observé à la Clinique des Maladies Infectieuses, le cas d'un enfant de 6 ans présentant une fièvre ondulante après des vacances à la campagne, le diagnostic de brucellose était fortement évoqué, la positivité du P.B.D. a redressé ce diagnostic.

Des formes plus rares : les formes pulmonaires à type de "pneumonie" et plus rarement de pleurésie aiguë. Le liquide pleural contient des lymphocytes atypiques. On note, la présence d'adénopathies trachéo-bronchiques (54). Les formes cardiaques sont surtout des péricardites aiguës d'évolution bénigne. Il peut se produire des anomalies électrocardiographiques mineures et transitoires dans 16 % des cas (70). Enfin, des formes exceptionnelles : la rupture splénique, qui peut être mortelle, en fait partie (8).

La mononucléose infectieuse est considérée comme une affection d'excellent pronostic habituel, seule l'asthénie peut persister quelques semaines. Les rechutes sont rares.

Les critères diagnostiques retenus dans les observations sont, sauf pour un cas bien particulier :

- à titre d'orientation : la numération formule sanguine

 - le M.N.I. test

- à titre formel : la réaction de Paul Bunnel Davidsohn

 - la sérologie spécifique lorsqu'elle a été faite.

DEUXIEME PARTIE

LES FORMES NERVEUSES

I - Exposé des observations

Nous avons réuni six observations du service qui illustrent la diversité des formes neurologiques de la mononucléose infectieuse et témoignent des difficultés diagnostiques lorsque les signes généraux sont discrets et les sérologies tardivement connues.

Observation n° 1 :

COG... Sébastien, 3 ans 10 mois.

Observation n° 37.842, Professeur BERTOYE.

Sébastien est hospitalisé dans le service des maladies infectieuses le 22 Mars 1977, pour troubles de conscience et céphalées dans les suites d'une rougeole.

Il présente un développement psycho-moteur normal, une bonne santé habituelle, il a été correctement vacciné.

(Poids = 14 kgs soit : - 1DS ; taille = 99 cm soit la taille moyenne).

L'histoire actuelle est la suivante :

- Au début du mois de Mars, une fièvre éruptive fugace évoluant sur 2 jours, étiquetée rubéole par les parents.

- Le 18 Mars, l'enfant est vu par son médecin traitant pour hyperthermie à 40° avec catarrhe oculo-nasal et trachéobronchique intense, et à l'examen un signe de Köplick. Une éruption morbilliforme intense survient le soir même. L'évolution est simple jusqu'à ce que le médecin appelé à nouveau le 22 Mars constate la reprise de l'éruption et la survenue de signes neurologiques inquiétants, motivant l'hospitalisation.

A l'entrée, l'enfant sub-fébrile présente une éruption effectivement maculo-papuleuse intense et diffuse, avec un caractère purpurique très marqué. Il n'y a pas d'ananthème, pas de catarrhe. On note la présence de petits ganglions cervicaux. Il y a une discrète hépatomégalie, pas de splénomégalie, l'examen cardio-vasculaire et pulmonaire est normal. Au cours de l'examen, vomissement biliaire de l'enfant.

Sur le plan neurologique : Sébastien se plaint de céphalées frontales et occipitales, il se tient en chien de fusil, la photophobie est nette, mais il n'y a ni raideur de nuque, ni Kernig, ni Brudzinski. La conscience est altérée ; l'enfant est obnubilé, somnolent, hostile à l'examen. Les reflexes sont normaux, il n'y a pas de signe de Babinski, pas d'atteinte motrice ni sensitive. L'examen des paires crâniennes est normal.

Malgré l'absence de signe méningé patent, le tableau clinique a incité à pratiquer une ponction lombaire qui montre une réaction méningée importante :

- L.C.R. : aspect trouble, 1600 éléments blancs dont 95 % de lymphocytes, certains basophiles avec une activité mitotique et 5 % de macrophages.

- Hyperalbuminorachie à 1,90 g/l
- Sucre : 0,90 g/l pour une glycémie à 1,84 g/l
- Chlorures : 6,20 g/l.

Le fond d'oeil était normal.

L'électroencéphalogramme pratiqué le 23 Mars, montre un ralentissement diffus de l'activité cérébrale, très important ; sans asymétrie, ni anomalie épileptogène.

La numération-formule du 23 Mars est de type "viral" :

- G.R. = 4.720.000/mm³
 G.B. = 5.200/mm³ PN : 61 %
 L : 39 %
 Plaquettes = 473.000/mm³

Amylasémie et amylasurie sont normales, de même que le bilan hépatique. Il s'agit donc d'une méningite lymphocytaire biologique pratiquement asymptomatique, survenue au décours d'une éruption morbilliforme. Il est difficile à ce stade d'étiqueter le tableau. Le seul traitement est : ASPIRINE 1 g/j.

Deux jours plus tard, les céphalées ont disparu, une seconde numération-formule montre :

- G.R. = 4.570.000/mm3
- G.B. = leucopénie plus importante
 - à 4.100 G.B./mm3
 - PN : 37 %
 - L : 63 %
- Plaquettes = 412.000/mm3

donc une lymphocytose prédominante, et surtout des lymphocytes stimulés à 13 % et monocytes à 22 %.

Il s'agit donc d'un syndrome mononucléosique, dont on entreprend de rechercher l'étiologie : mononucléose infectieuse en particulier, en raison de l'aspect éruptif et malgré le jeune âge.

Cette hypothèse se trouve confirmée par :

- le résultat positif du M.N.I. test
- le résultat positif et stable du P.B.D. à trois examens successifs : (28 Mars, 30 Mars et 5 Avril).

Epreuve quantitative A :

(sérum du malade + hématies de mouton) : agglutination au 1/160e

Epreuve quantitative B :

(sérum du malade + hématies de boeuf en présence d'hématies de mouton : agglutination < 5 .

Epreuve quantitative C :

(sérum + rein de cobaye en présence d'hématies de mouton : agglutination au 1/40e.

- la présence dans le sang d'anticorps anti-E.B.V. spécifique : (V.C.A.) : 1/64 $\rightarrow$ 1/256.

L'isolement du virus dans le L.C.R. est négatif.

L'évolution est simple sur 15 jours. L'éruption régresse. La méningite disparaît. Un E.E.G. le 1er Avril, montre la normalisation du tracé. L'enfant sort le 5 Avril. Il sera revu trois semaines après sa sortie à l'occasion de la survenue d'une varicelle, puis 3 mois après sa sortie : l'examen neurologique est strictement normal, il n'y a aucune séquelle. Le résultat des sérologies virales reçu secondairement, car difficilement interprétable, permettra d'explicitier son histoire.

Lors de la positivité du P.B.D., les sérologies virales utilisant la réaction de fixation du complément nécessitent un artifice technique pour faire disparaître les agglutinines anti-mouton.

Rubéole probable en Mars - Avril 1977

Sérologie des 23.3 et 5.4.1977 : 1/160 --->1/80

Rougeole début Mars 1977 avec un taux stable : 1/64

Mononucléose infectieuse déjà étudiée.

Les sérologies des entéro-virus, adéno-virus, herpès, oreillons sont négatives.

Il s'agit donc chez un enfant de 4 ans, d'une méningite lymphocytaire aiguë bénigne au cours d'une mononucléose infectieuse manifestée cliniquement par une éruption morbilliforme. Seuls les critères biologiques ont permis le diagnostic.

Observation n° 2 :

BOU... Cyril, 4 ans 1 mois

Observation n° 37.983, Professeur BERTOYE.

Cyril, 4 ans 1 mois, entre à l'hôpital de la Croix-Rousse le 27 Avril 1977 pour syndrome méningé.

Il pèse 17,500 kgs soit + 1DS pour une taille de 1,03 mètre, soit la taille moyenne ; il est correctement vacciné.

Il présente dans ses antécédents immédiats : le 5 Avril, une parotidite bilatérale dans un contexte d'infection ourlienne. On note une évolution simple, avec persistance des tuméfactions cervicales 10 jours après la date de début de l'affection.

Le 27 Avril ; l'enfant au réveil se plaint de céphalées violentes, présente un vomissement. Pendant la journée, il est somnolent, sans appétit avec toujours d'importantes céphalées. Le médecin consulté, constate un syndrome méningé modéré qui motive l'hospitalisation.

A l'entrée la température est à 37°5. Cyril est tout à fait conscient, mais présente un syndrome méningé indiscutable quoique discret avec : raideur nucale, signes de Kernig et Brudzinski présents. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux, l'examen des paires crâniennes également, le cutané plantaire est en flexion.

L'enfant présente une réaction ganglionnaire généralisée, mais surtout cervicale avec deux grosses adénopathies sous-angulo-maxillaires non douloureuses et un gros ganglion soulevant la partie supérieure du sterno-cléïdo-mastoïdien en donnant une tuméfaction volumineuse. On note une hépatosplénomégalie.

L'examen O.R.L. est normal, l'examen cardio-vasculaire et pulmonaire également. Devant ce tableau, le bilan biologique s'est orienté vers la recherche d'une infection à virus lymphotrope. Le fond d'oeil est normal ; la ponction lombaire pratiquée le jour même, révèle une réaction liquidienne modérée :

- L.C.R. : aspect clair	60 éléments blancs	Culture stérile
- Albumine : 0,35 g/l		
- Sucre : 0,75 g/l pour une glycémie à 1,85 g/l		

Une seconde ponction 5 jours plus tard, montrera une hypercytose à 80 éléments dont 7 % de monocytes hyperbasophiles, les autres éléments étant lymphocytaires.

L'électroencéphalogramme et radios du crâne sont normaux.

La numération-formule sanguine est assez caractéristique :

- G.R. = 5.440.000/mm ³	
- G.B. = 11.100/mm ³	PN : 37 % L : 63 % dont 16 % de lymphocytes stimulés.

MAIS surtout, le M.N.I. test pratiqué le 28 Avril est très positif ; de même que la réaction de Paul-Bunnell et Davidsohn : au 1/80e.

Epreuve quantitative A :

(sérum + hématies de mouton) : agglutination au 1/80e

Epreuve quantitative B :

(sérum + hématies de boeuf en présence d'hématies de mouton) :
agglutination < 5

Epreuve quantitative C :

(sérum + rein de cobaye en présence d'hématies de mouton) :
agglutination au 1/80e.

Les autres examens biologiques sont normaux : bilan d'hépatite ; séro-diagnostic toxoplasmose, rubéole et en particulier les deux sérologies ourliennes qui montrent une absence d'anticorps.

Après un séjour de 15 jours, l'enfant est sorti le 11 Mai en parfait état général.

Il s'agit donc chez cet enfant de 4 ans, d'une méningite lymphocytaire aiguë bénigne au décours d'une mononucléose infectieuse.

La négativité des sérologies de myxo-virus permet de mettre en question l'atteinte étiquetée parotidite, il devait s'agir en fait d'adénopathies cervicales bilatérales avec angine à monocytes.

Observation n° 3 :

PAL... Camille, 16 ans

Observation n° 36.864, Professeur BERTOYE.

Le jeune Camille, 16 ans, est hospitalisé au Pavillon N le 14 Juin 1976 pour syndrome méningé et troubles de conscience.

On retient dans ses antécédents :

- maladies infantiles communes,
- une hospitalisation en 1971 à l'hôpital Debrousse (Professeur JEUNE) pour syndrome polyarticulaire fébrile. Le rhumatisme articulaire aigu a été écarté en l'absence de preuve formelle, il n'y a pas de chimioprophylaxie ;
- un traumatisme crânien sans perte de connaissance en Novembre 1975. Le bilan radio-clinique effectué est normal. Il n'y eut ni otorrhée, ni rhinorrhée.

L'histoire actuelle débute le 4 Juin 1976 avec la survenue de nuqualgies violentes irradiant en casque jusque dans les régions péro-orbitaires, et d'un état fébrile à 39° - 40°. Il n'y eut pas de consultation médicale, aucun traitement n'a été fait.

Le 14 Juin 1976, l'aggravation de l'état neurologique entraîne l'hospitalisation au service d'urgence : survenue d'un syndrome méningé franc, désorientation temporo-spatiale et somnolence marquée.

A l'examen :

- Température à 39°
- L'état de conscience est noté à P₂ R₁ D₁ V₁
- Le syndrome méningé est complet
- Pas de syndrome neurologique déficitaire, pas d'atteinte des nerfs crâniens.

Par ailleurs, pas d'infection O.R.L., pas d'adénopathies ni d'hépatosplénomégalie, examen cardio-vasculaire et pulmonaire normal.

Peu après son admission, Camille présente brutalement une crise convulsive tonico-clonique généralisée, brève et récupérant sans séquelles.

Le fond d'oeil est normal. La ponction lombaire ramène un liquide hémorragique contenant :

- 70 éléments blancs avec une majorité de polynucléaires
 - Nombreux G.R. intacts
 - Albumine = 1,30 g/l
 - Sucre = 0,60 g/l
 - Chlorures = 7,25 g/l.
- culture stérile

La numération-formule sanguine révèle une monocytose à 23 % sans lymphocytose (9.000). Globules rouges et plaquettes sont normaux.

L'électroencéphalogramme fait peu après la crise, traduit des troubles de conscience importants de type coma vigil avec un rythme globalement ralenti et une surcharge antérieure et moyenne par des modifications lentes plus ou moins régulières. La réactivité aux stimuli sonores est de type coma vigil. Il n'y a pas d'assymétrie hémisphérique.

L'écho est en place, les radios du crâne sont normales.

Les recherches toxicologiques (P.B.S.I. Meprobamate) dans sang et urines sont négatives.

Un traitement par TOTAPEN est institué : 3 g/j.

Compte tenu du traumatisme crânien antérieur, malgré l'absence de signes de localisation, la possibilité d'un abcès cérébral (développé à bas bruit) est évoquée et le malade est muté dans le service du Professeur MANSUY (hôpital neurologique) pour investigations neurologiques.

L'artériographie carotidienne et la scintigraphie ont été normales. L'état clinique de l'enfant s'est spontanément et rapidement amélioré, la conscience redevenant normale. Evolution donc simple, marquée par l'apparition d'une éruption maculo-papuleuse traduisant une allergie à l'Ampicilline.

De retour dans le service, l'état de l'enfant se normalise sans traitement. La ponction lombaire et la numération-formule se corrigent. L'électro-encéphalogramme du 28 Juin ne révèle pas d'anomalies.

La clé du diagnostic sera apportée par les sérologies virales demandées devant ce tableau bâtarde : positivité du Paul-Bunnell et Davidsohn

Epreuve quantitative A :

(sérum du malade + hématies de mouton) : 1/320 --->1/160

Epreuve quantitative B :

(sérum du malade + hématies de boeuf en présence d'hématies de mouton : agglutination < 5

Epreuve quantitative C :

(sérum du malade + rein de cobaye en présence d'hématies de mouton : agglutination : 1/160e.

M.N.I. test : positif

Anticorps anti Epstein-Barr (V.C.A.) : positif au 1/256e.

Les recherches du virus dans la salive ont été négatives.

Camille sort le 3 Juillet et reprend une activité normale. Il sera revu ensuite, absence de toute séquelle et tracé normal.

Il s'agissait d'une méningo-encéphalite aiguë, manifestation isolée d'une mononucléose infectieuse en l'absence de tout autre signe clinique évocateur. Un argument supplémentaire peut être apporté au diagnostic de mononucléose infectieuse : la réaction allergique au Totapen après le traitement instauré au pavillon d'urgence ; et bien entendu la monocytose retrouvée aux deux numération-formules.

Observation n° 4 :

MAR... Louis, 24 ans, cultivateur,

Observation n° 38.133, Professeur BERTOYE.

Cet homme de 24 ans, amené par le SAMU le 25 Juin 1977 à l'aube au centre des insuffisants respiratoires, est adressé par l'hôpital de Montbrison pour l'encéphalite aiguë d'origine indéterminée.

On retrouve dans ses antécédents : début Juin 1977, un syndrome ictérique traité par BACTRIM - PAXELADINE - ASPEGIC 500. Le seul renseignement sur cette période est un bilan biologique le 17 Mai 1977 : la V.S. était à 45 % ; le bilan hépatique perturbé : S.G.O.T. : 98 U.I. - S.G.P.T. : 118 U.I., la numération-formule montre une lymphocytose à 10.600 G.B./mm³ avec monocytose.

L'histoire actuelle débute le 23 Juin 1977 ; après le repas du soir, survenue brutale -étonnante pour la famille- d'un état de grande agitation. Le malade sort de chez lui puis erre dans la campagne, il sera finalement appréhendé par la gendarmerie qui l'emmène à l'hôpital avec une camisole !

A l'admission, l'examen révèle : coma vigil avec alternance de calme et de grande agitation, quelques mouvements choréiques. Il est signalé une mydriase variable et un Babinski droit. Le fond d'oeil est normal, la ponction lombaire ramène un liquide clair :

-	L.C.R. : 10 éléments blancs
-	Albumine : 0,48 g/l
-	Sucre : 0,75 g/l
-	Chlorures : 7,13 g/l.

La numération est sub-normale : 8.900 G.B., on n'a pas la formule sanguine. L'interrogatoire de la famille ne révèle aucune notion d'intoxication éthylique ou par stupéfiants.

Dans la nuit du 23 au 24, survient une hyperthermie importante, et le 24 Juin au matin l'état neurologique s'aggrave :

- . coma P₅ D₃ R₁ V₁ avec mydriase bilatérale, Babinski gauche, la nuque est souple, les réflexes ostéotendineux symétriques. Le fond d'oeil est normal. L'électroencéphalogramme est en faveur de lésions diffuses encéphalitiques.

Le malade reçoit un traitement classique : Glucosé - Mannitol, et 30 M. de Penicilline.

Le 24 Juin au soir, survient une crise convulsive tonico-clonique généralisée cédant à l'administration de 30 mg Valium I.V.

Ce nouvel épisode fait décider de l'intubation-ventilation puis mutation.

A l'entrée dans le service le 25 Juin à 2 h. : le malade bien ventilé, peu encombré, est très agité. Il reçoit MANNITOL 20 %, GARDENAL, DEPOMEDROL. L'examen neurologique est inchangé. Il n'y a pas d'adénopathies, mais on note une hépatomégalie. L'examen cardio-vasculaire et pulmonaire est normal ; la température est à 38°5. Le malade présente une hypersialorrhée intense. La nature de la profession et cet élément clinique ont fait évoquer le diagnostic d'encéphalite rabique. Le malade est isolé. Le fond d'oeil est hyperhémique. A la ponction lombaire :

[	L.C.R. = Liquide eau de roche
	8 éléments blancs
	Albumine = 0,25 g/l
	Sucre = 1,15 g/l pour une glycémie à 1,75 g/l
	Chlorures = 7,20 g/l.

L'électro-encéphalogramme pratiqué le 25, montre :

- des troubles de la vigilance de type hypersomnie, coma vigil - la réactivité se faisant sur le mode d'ondes lentes. Le ralentissement est marqué, diffus, cependant les anomalies prédominent au niveau de l'hémisphère droit des régions temporales.
- Pas d'activités paroxystiques périodiques pouvant orienter vers une étiologie herpétique.

L'écho médian est en place. La numération-formule est normale ; de même le bilan hépatique (absence d'antigène Australia).

Le 26 Juin, amélioration de l'état clinique. Le malade est laissé en autonomie respiratoire, arrêt du DEPOMEDROL. La température est à 38°5. Il reste agité. Réactif, il ne répond pas aux ordres simples. Son état s'améliore au cours de la journée. Extubé le 27 Juin à 1 heure du matin, il parle correctement, suit du regard. En fin de journée il est parfaitement conscient, un peu désorienté et toujours agressif. La température s'est normalisée.

Un nouvel E.E.G. est fait le 27 Juin : "ralentissement de l'activité cérébrale. La réactivité persiste, présente sur les 2 hémisphères. Pas d'activités périodiques paroxystiques. Il semble que le ralentissement reste un peu plus marqué au niveau des régions temporales droites.

Le 28 Juin, le malade est conscient, calme. Il garde seulement GARDENAL I.M. (20 cg). Une nouvelle ponction lombaire montre la normalisation du liquide céphalo-rachidien. Sur le nouvel E.E.G., persistance du ralentissement de l'activité cérébrale toujours plus marquée au niveau des régions temporales droites.

Devant cette amélioration, la sortie du malade est prévue le 29 Juin avec GARDENAL I.M. (20 µg), il retourne à l'hôpital de Montbrison.

Les hypothèses diagnostiques étaient les suivantes : étiologie virale, toxique vue la profession, ou encore toxoplasmose. Les seules réponses positives du bilan sont en faveur d'une mononucléose infectieuse :

- Paul-Bunnell et Davidsohn positif au 1/160e le 27.6.77.
- La recherche du virus s'est avérée négative.

Le malade reste 10 jours en observation à Montbrison, un électro-encéphalogramme le 30 Juin montre la persistance de bouffées intermittentes lentes sans signe de localisation. Il sera revu 2 mois plus tard : bon état général, aucune séquelle, l'électro-encéphalogramme s'est normalisé. La sérologie s'est négativée. Il garde GARDENAL 50, 1 cp/j. et sera revu par son médecin traitant.

Il s'agissait donc d'une encéphalite aiguë avec discrète réaction méningée, dans les suites d'une mononucléose infectieuse. L'atteinte hépatique dans la mononucléose infectieuse est connue, le syndrome ictérique survenu 1 mois avant le début de l'encéphalite est sans doute à rattacher à la mononucléose. La monocytose observée dans la numération-formule est un argument en faveur de cette hypothèse.

Observation n° 5 :

GOV... Jan, 21 ans,

Observation n° 27.341, Professeur BERTOYE.

Alors qu'il rentrait de vacances en Espagne, ce jeune hollandais de 21 ans a été hospitalisé le 23 Juillet 1969 au centre des insuffisants respiratoires, pour une suspicion de poliomyélite antérieure aiguë.

Un problème de langage rend difficile la connaissance des antécédents du malade.

Pendant son séjour en Espagne, autour du 15 Juillet 1969, ce malade a présenté une forte angine dans un contexte d'asthénie intense. Il aurait reçu une injection de PENICILLINE. Puis, progressivement se sont installées une faiblesse des jambes, une gêne à l'abduction du bras droit. Sur le chemin du retour, un médecin est consulté le 23 Juillet, l'hospitalisation est alors décidée.

A l'entrée : l'examen neurologique révèle une paralysie de la racine du membre supérieur gauche, une parésie des deux membres inférieurs. Les réflexes ostéo-tendineux sont tous abolis. Il n'y a aucun trouble de la sensibilité. Le malade se plaint de myalgies diffuses, et de difficultés à la miction.

Il n'y a pas de température. L'examen O.R.L. ne révèle qu'une simple pharyngite. Il n'y a pas d'hypertrophie ganglionnaire, mais la rate est palpable. Le reste de l'examen est négatif.

Une ponction lombaire faite le 24 Juillet (F.O. normal) montre une dissociation albumino-cytologique qui permet d'évoquer le diagnostic de polyradiculonévrite.

- L.C.R. = 4 éléments blancs	
- Albumine : 1,50 g/l	
- Sucre : 0,82 g/l	aspect clair
- Chlorures : 7,07 g/l	

Le 26 Juillet, l'examen neurologique montre une diminution de la force segmentaire du membre supérieur droit, à la racine comme à l'extrémité ; aux membres inférieurs, une prédominance de la parésie à gauche. Le reste de l'examen est normal, en particulier la sensibilité et les nerfs crâniens. L'électro-encéphalogramme est normal.

Le 28 Juillet, on constate la progression de l'atteinte polyradiculonévritique avec survenue d'une diplégie faciale nettement prédominante à gauche. Par ailleurs, pas de paralysie des oculo-moteurs, pas de troubles de la déglutition, pas d'atteinte respiratoire. L'hypoacousie signalée à l'oreille droite, date de plusieurs mois. Des troubles subjectifs de la sensibilité surviennent, avec impression de doigts morts au niveau des mains et des pieds ; mais pas de déficit objectif, pas de troubles de la sensibilité profonde.

Le déficit moteur reste asymétrique, touchant surtout le membre supérieur droit (abduction de l'épaule et extension avant-bras sur bras). Aux membres inférieurs, le déficit est global avec une légère prédominance pour le membre inférieur gauche.

Il s'agit donc d'une polyradiculonévrite type syndrome de Guillain-Barré. Une étiologie virale est évoquée, soit écho-virus ou coxackie mais surtout mononucléose infectieuse. Une numération-formule pratiquée le 24 Juillet est en faveur de cette étiologie :

- G.B. = 11.000/mm³ avec 13 % de PN
87 % de lymphocytes dont
13 % de monocytes.

Les numération - formules suivantes montreront la persistance de cette lymphomonocytose.

On retient également l'atteinte hépatique franche :

- S.G.O.T. = 91 U.I.
- S.G.P.T. = 225 U.I.
- Phosphatases alcalines = 36 U Bodansky.

La mononucléose infectieuse est affirmée avec une réaction de Paul-Bunnell et Davidsohn très positive :

. Le 25.7.69 : agglutination au 1/20. 480e

A la réception de ce résultat, le malade est mis à la TERRAMYCINE pour 3 semaines. Un second contrôle du P.B.D. montrera la même valeur. Les autres sérologies virales sont négatives.

Le 30 Juillet, l'examen est inchangé. La récupération progressive commencera dans les premiers jours d'Août, soutenue par des soins kinésithérapeutiques. Le 14 Août, la récupération est presque totale. Tous les mouvements sont possibles, mais il persiste une diminution de la force musculaire. Les réflexes ostéo-tendineux sont obtenus aux membres supérieurs, mais sont encore absents aux membres inférieurs. Les troubles sensitifs ont disparu. Le départ est autorisé le 18 Août. La marche est alors possible. Le malade est hospitalisé à son arrivée en Hollande. L'évolution favorable se poursuit : marche sans soutien, récupération de la force musculaire, normalisation du L.C.R. mais persistance de petits troubles hépatiques (on ne connaît pas les résultats biologiques). Les examens faits le 30 Juillet en France montraient :
S.G.O.T. = 75 U.I. , S.G.P.T. = 104 U.I.

Il s'agit chez ce jeune homme de 21 ans, d'une polyradiculonévrite typique, survenue au décours d'une mononucléose infectieuse. L'angine présentée 15 jours avant la survenue des manifestations neurologiques était sans doute une angine à monocytes.

Observation n° 6

BEN... Olivier, 2 ans 8 mois,

Observation n° 38.247 Professeur BERTOYE

Observation n° 21.061 Professeur FRANCOIS.

Olivier est adressé à l'hôpital Edouard Herriot le 4 Juin 1977 pour paralysie faciale gauche de type périphérique, dans un contexte d'infection O.R.L. avec otite séreuse gauche.

On relève dans ses antécédents, la fréquence des infections O.R.L. L'enfant est correctement vacciné, a la taille moyenne pour son âge (91 cm) et pèse 12,600 kgs soit - 1DS. Il est du groupe sanguin A1 Rhésus négatif.

L'histoire actuelle débute le 1er Juin 1977, l'enfant asthénique depuis 1 semaine présente une hyperthermie à 39°. Le médecin consulté prescrit AMPICILLINE et traitement anti-thermique, on n'a pas de détails sur les résultats de l'examen clinique. Le 3 Juin, le médecin constate une otorrhée purulente gauche et le 4 Juin, la survenue d'une paralysie faciale gauche de type périphérique entraîne l'hospitalisation de l'enfant.

A l'examen d'entrée :

- outre la paralysie faciale gauche, périphérique
- une otorrhée purulente gauche
- une angine avec amygdalite hypertrophique
- un purpura du voile du palais et de la face interne des joues
- une adénomégalie cervicale importante et une hépatosplénomégalie à 2 travers de doigts.

La numération-formule montre un syndrome mononucléosique : leucocytose à 22.000 G.B. avec lymphomonocytose hyperbasophile à 64 % dont 4 % de monocytes, neutropénie à 36 %

L'examen O.R.L. le 8 Juin, révèle à gauche un tympan d'otite séreuse. La paracentèse ramène un liquide citrin non purulent, en faveur d'une atteinte virale plus que bactérienne. A droite, phlyctènes sur le tympan, en faveur également d'une étiologie virale. Le traitement à l'AMPICILLINE est poursuivi, la température est irrégulière avec des pics à 39° - 40°.

Le 9 Juin, apparaît une éruption rubéoliforme qui fait évoquer une origine virale. L'enfant est alors muté à l'hôpital de la Croix-Rousse.

A l'arrivée : température à 37°5. Olivier est un peu abattu, parfaitement conscient. Il existe effectivement une paralysie faciale gauche de type périphérique avec asymétrie de la mimique et signe de Charles Bell. L'examen moteur et sensitif est normal, les réflexes ostéo-tendineux sont symétriques, il n'y a pas de Babinski. Une discrète raideur rachidienne fait pratiquer une ponction lombaire (F.O. normal) qui montre une réaction méningée de type lymphocytaire : 17 éléments blancs, Albumine : 0,25 g/l , Sucre : 0,75 g/l pour une glycémie à 1,43 g/l , chlorures : 6,61 g/l.

Contrôlé à 2 reprises à 5 jours d'intervalle, le L.C.R. se normalisera. Le tracé électroencéphalographique est normal.

Par ailleurs : éruption maculo-papuleuse au niveau des avant-bras et de la partie supérieure du thorax.

- . angine avec amygdales volumineuses et erythémato-pultacées.
- . persistance du purpura du voile.
- . adénopathies diffuses mais prédominant dans les territoires cervicaux.
- . hépatosplénomégalie à 2 travers de doigts.

La numération-formule montre une lymphocytose à 15.000 avec 24 % de mononucléaires hyperbasophiles.

Les tests hépatiques révèlent une discrète cytolyse :

- S.G.O.T. = 30 U.I.
- S.G.P.T. = 40 U.I.
- phosphatases alcalines = 111 mUI/ml.

Olivier est montré aux O.R.L. pour essayer de préciser l'origine de cette paralysie faciale : on ne retient pas l'otite séreuse dont la guérison est constatée le 15 Juin.

Les radios de mastoïde sont considérées comme normales, on élimine donc une lésion antro-mastoïdienne. Quoiqu'il en soit, un traitement antibiocorticoïde et vasodilatateur est mis en route pour 3 semaines (TERRAMYCINE, CELESTENE, HYDERGINE, BEVITINE), avant d'envisager un geste chirurgical.

Devant cette paralysie faciale survenue au sein d'un syndrome mononucléosique avec adénomégalie diffuse et hépatosplénomégalie, l'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'une mononucléose infectieuse avec atteinte du facial. En faveur de cette hypothèse : la présence de purpura du voile ; la petite atteinte

hépatique ; l'éruption au 4ème jour de traitement à l'AMPICILLINE, considérée comme éruption allergique. Cependant ni le M.N.I. test, ni le Paul Bunnell et Davidsohn ne sont positifs. MAIS Olivier est du groupe A . Les sérologies rubéole, rougeole, toxoplasmose, cytomégalo virus restent négatives.

Le syndrome infectieux évolue très favorablement, la température est normale, le 21 Juin : l'éruption a totalement régressé.

Malgré le traitement, la paralysie faciale demeure inchangée, l'électromyogramme du 17 Juin montre des signes de dénervation partielle dans le territoire du facial supérieur. L'atteinte paraît un peu plus accentuée dans le territoire du facial inférieur, mais l'enfant collabore mal à l'examen.

Le 28 Juin, l'enfant retourne à l'hôpital Edouard Herriot. Comme prévu en l'absence d'amélioration sous traitement médical, une intervention pour décompression du VII gauche est faite le 6 Juillet 1977 (Professeur MORGON) : découverte opératoire d'une mastoïde pleine de fongosités au milieu desquelles se trouvait un petit granulome à cholestérine. Mastoïdectomie totale. A la dénudation du facial : nerf flasque sur la 3ème portion, oedémateux sur la 2ème. Ouverture de la gaine sur sa longueur. Tympan normaux. Les suites immédiates sont simples, mais jusqu'au 20 Juillet 1977 Olivier fait de nombreux clochers thermiques. Il est traité par TOTAPEN + PENICILLINE puis KEFLIN + GENTALLINE qui semble obtenir l'apyrexie. Tous les prélèvements faits reviendront stériles, et le traitement antibiotique est arrêté le 22 Juillet 1977. Une nouvelle éruption maculeuse au visage et aux avant-bras débutant le 22 Juillet, est mise sur le compte d'une allergie aux antibiotiques.

Malgré l'intervention, il semble ne pas y avoir de récupération de la paralysie faciale. Un électromyogramme le 21 Juillet montre des signes de dénervation importante mais incomplète dans les 2 territoires avec peut-être quelques images de réinnervation au mouvement volontaire, mais jamais obtenues à la stimulation directe.

Le 25 Juillet : l'éruption s'atténue, il n'y a plus d'hépatosplénomégalie, la gorge est saine, quelques adénopathies sous angulo-maxillaires persistent. La paralysie faciale est inchangée. Le 26 Juillet, une numération-formule montre la persistance de la monocytose sanguine : 10.700 G.B. 26 % P.N.
60 % lymphocytes
14 % monocytes.

Monocytose que l'on retrouve également le 18 Juillet :

- 16.800 G.B. 73 % PN
8 % lymphocytes
19 % monocytes.

Olivier sort le 29 Juillet, l'éruption a disparu. La paralysie faciale persiste. Un E.M.G. est fait le 21 Août : signes d'atrophie neurogène dans le territoire du facial gauche avec une récupération qui semble bien amorcée.

Olivier est revu en consultation le 14 Septembre, la paralysie faciale s'est améliorée à partir de la 2ème quinzaine d'Août et à ce jour il n'y a plus aucun signe de paralysie. L'amélioration s'est donc produite 5 semaines après l'intervention. L'enfant est en parfait état général.

Il s'agit donc d'une paralysie faciale gauche périphérique survenue au sein d'un syndrome évocateur d'une mononucléose infectieuse. On est en droit de se demander si la paralysie faciale doit

être rattachée à la mononucléose infectieuse. L'atteinte ancienne ne semble pas d'après les O.R.L. devoir être incriminée.

- o -

Mis à part l'observation n° 5, ces malades ont été reçus à la clinique des maladies infectieuses pendant les années 1976-1977. Pendant ces 2 années : 11 cas de mononucléose infectieuse ont été observés. Cette proportion de 5 sur 11 a peu de valeur compte tenu du recrutement à la clinique des maladies infectieuses à savoir : les manifestations neurologiques survenant dans un contexte infectieux et en particulier les méningites et encéphalites.

Nous avons réuni les observations en un tableau récapitulatif, les numération-formules retenues sont les plus significatives.

Cas	1	2	3	4	5	6
Age	3 ans 9 m.	4 ans 1 m.	16 ans	24 ans	21 ans	2 ans 8 m.
Sexe	M	M	M	M	M	M
Angine	-	+	-	-	+	+
A.D.P.	Discrètes	+	-	-	-	+
Spléno mégalie	-	+	-	+	+	+
Fièvre	+	+ 39°	39°	38°5	Anamnèse difficile	39°
Autres	Eruption	Hépatomégalie	Eruption allerg. à Ampicilline	Atteinte hépatique Hépatomégal.	Atteinte hépatique biologique	Purpura voil. Erup. allerg. Hépatomégali
PREMIERS SYMPTOMES	Eruption et Céphalées	Angine puis Céphalées	Céphalées	Att. hépat. puis Etat confusionnel	Angine prob. puis P.R.N.	Angine et paralysie faciale
Lympho- cytose	63 %	76 %	57 %	33 %	87 %	72 %
Monocytes	22 %	10 %	14 %	5 %	13 %	9 %
Cellules atypiques	13 %	26 % 3 mai 77	32 %			24 %
S.B.D.	1/160	1/80	1/320	1/160	1/20. 480	- Groupe A
Sérologie S.B.V. Anti VCA	1/64-->1/256		1/256			
S.C.R.	1.600 E.B. lymphocytes hyperbaso- philes	80 E.B. Monocytes hyperbaso- philes	70 E.B. Alb : 1,30	10 E.B.	4 E.B. Alb : 1,50	17 E.B.
DIAGNOSTIC	Bon en 15 j.	Bon en 15 j.	Bon en 3 sem.	Bon en 15 j.	Bon	Bon 5 sem. ap. interv.
FORME CLINIQUE	Méningite lymphocy- taire	Méningite lymphocy- taire	Méningo encéphalite	Encéphalite aiguë	Sd de Guil- lain-Barré avec diplé- gie faciale	Paralysie faciale gauche périphérique

II - Généralités sur les formes nerveuses

A - HISTORIQUE

Les manifestations nerveuses de la mononucléose infectieuse sont aujourd'hui connues, leur diagnostic étiologique peut être difficile lorsqu'elles surviennent isolément. A une époque où l'affection n'était pas une entité nosologique définie, les auteurs anglo-saxons et scandinaves ont publié plusieurs cas de mononucléose infectieuse s'accompagnant d'atteintes nerveuses variées.

C'est en 1920 que SPRUNT et EVANS (66) publièrent l'observation d'un homme de 28 ans qui au cours de la maladie présenta méningisme céphalées - prostration.

En 1931, EPSTEIN et DAMESHEK (22) décrivent pour la première fois une forme méningo-encéphalitique.

La même année, JOHANSEN (42) observe une forme méningée primitive, les signes méningés précédant de 4 jours les autres manifestations cliniques de la maladie.

En 1934, FLEDELIUS (24) publie une forme encéphalitique pure sans signes méningés cliniques ni biologiques. Il y avait une paralysie de la musculature extrinsèque et intrinsèque de l'oeil, une parésie du voile du palais et des signes pyramidaux.

En 1937, enfin, GSELL (38) à l'occasion de 3 cas (1 névrite optique et 2 paralysies faciales) apparus pendant l'évolution d'une mononucléose infectieuse étudia très soigneusement les modifications du liquide céphalo-rachidien par des ponctions lombaires en série.

Les cas que nous venons de mentionner donnent un aperçu du polymorphisme des atteintes nerveuses au cours de la M.N.I. Les auteurs les ont authentifiés à l'aide de seuls critères cliniques et hématologiques qui, comme nous l'avons vu, sont à l'heure actuelle insuffisants.

Depuis, de nombreuses études d'ensemble ont été publiées, reposant le plus souvent sur des critères hématologiques et sérologiques (P.B.D.).

En 1947, au congrès des aliénistes et neurologistes de langue française, BERGOUIGNAN et BONNIN (7) classent les complications neurologiques de la mononucléose infectieuse en 3 groupes : les complications méningées, méningo-encéphalitiques et les formes périphériques. Nous citerons également l'importante étude générale de KISSEL (45) en 1952, et le travail de RENTCHNIK (60) en 1956 qui cite les formes oculaires de la maladie.

B - CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

L'âge de survenue des complications nerveuses est celui de la maladie, il se situe le plus souvent entre 15 et 30 ans. Ces manifestations sont rares chez l'enfant, la première observation est de GELIEBTER en 1947 (32). En 1956, SILVER (63) sur une centaine d'observations anglo-saxonnes relève 11 cas seulement concernant un enfant. On sait par ailleurs la difficulté diagnostique dans ces classes d'âge, la symptomatologie étant souvent atypique. Entre 15 et 30 ans, il semble qu'il y ait une prédominance masculine de deux pour 1 (17). On note cette prédominance dans nos observations ; la présence de 3 enfants sur 6 cas ne peut être retenue étant donné le faible échantillon observé.

La fréquence des complications nerveuses de la M.N.I. est diversement appréciée (1 à 9 %) suivant que les auteurs se limitent aux déterminations nerveuses exprimées cliniquement ou qu'ils font entrer en ligne de compte les observations où des modifications du L.C.R., cliniquement latentes, ont été relevées. Ainsi TOOMEY, pratiquant une ponction lombaire systématique chez 18 mononucléoses infectieuses avérées sans aucune anomalie neurologique cliniquement décelable, a découvert une pleiocytose rachidienne 16 fois (cité par CHARRA - 15). Les plus fortes fréquences tiennent compte également des troubles mineurs du système nerveux (céphalées, irritabilité, somnolence) fréquemment relevés au cours de la maladie ; des perturbations électro-encéphalographiques isolées sont notées dans 30 % des cas. La fréquence de 1 % relevée par BERNSTEIN et WOLFF en 1950 (9) apparaît la plus justifiée si le diagnostic des formes retenues repose sur les critères sérologiques précisés.

La date d'apparition de ces atteintes neurologiques est variable, le plus souvent au cours des deuxième et troisième semaines d'évolution d'une mononucléose infectieuse reconnue. Mais, nous voyons qu'elles peuvent apparaître d'emblée en même temps que la mononucléose infectieuse (Observation n° 1) ou même se présenter comme une affection isolée de diagnostic étiologique difficile (Observation n° 3).

Nous avons choisi pour ce travail, une classification adoptée par la majorité des auteurs, avec par ordre de fréquence décroissante :

- [les méningites
- [les méningo-encéphalites et encéphalites
- [les formes périphériques parmi lesquelles :

- . les polyradiculonévrites
- . les atteintes des nerfs crâniens
- . Les atteintes des nerfs rachidiens.

Cette classification schématique doit être nuancée dans la pratique, les aspects cliniques sont rarement aussi tranchés.

III - Les formes méningées

Ce sont les manifestations neurologiques de la mononucléose infectieuse les plus anciennement connues et les plus fréquemment rencontrées.

A - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Elles réalisent un tableau de méningite lymphocytaire aiguë virale, ne s'en distinguant que par l'extrême brutalité du début.

Le plus souvent, ce début brutal, parfois dramatique, est contemporain de l'angine fébrile et des premières adénopathies. L'apparition de la méningite est presque toujours précédée de céphalées intenses, mais c'est un signe courant au cours de la mononucléose infectieuse (M.N.I.). Puis, le syndrome méningé typique s'installe avec : photophobie, vomissements et souvent un état de prostration intense allant jusqu'au coma vigil ; à l'examen raideur nuquale, signes de KERNIG et BRUDZINSKI. A ce sujet, l'observation de RENTCHNIK (60) chez un enfant de 7 ans est particulièrement caractéristique. Il relate, de plus, la possible atteinte des nerfs crâniens, de façon transitoire.

Biologiquement, il s'agit d'une méningite lymphocytaire bénigne avec liquide céphalo-rachidien clair, hypertendu ou non, stérile. L'hyperprotéïnorachie est modérée, mais on a noté des chiffres élevés (1 gr 10). Le taux du sucre et des chlorures est

normal. La pleiocytose est habituellement franche de 150 à 200 éléments blancs (chiffres extrêmes de 6 à 1000 éléments), elle diminue souvent plus vite que l'hyperprotéinorrhachie. La formule est lymphocytaire. La présence de lymphocytes atypiques a été décrite (5) ; mais le fait étant rare, il ne représente pas un élément diagnostique à retenir. Enfin, il arrive que le nombre des polynucléaires soit augmenté sans aucune atteinte bactérienne à la culture.

SILVERSTEIN a décrit la présence d'anticorps hétérophiles dans le L.C.R., au cours d'une mononucléose infectieuse avec méningite (64). Par ailleurs, GUTMAN a montré l'absence d'anticorps hétérophiles dans le L.C.R. de 8 malades atteints de M.N.I., avec une réaction de Paul Bunnell et Davidsohn très positive mais SANS atteinte neurologique (39). Les anticorps hétérophiles sont des macroglobulines, ils ne peuvent apparaître dans le L.C.R. qu'à l'occasion d'un trouble de perméabilité de la barrière hémoméningée. Ceci pourrait être réalisé lorsque la maladie a une expression neurologique. Néanmoins, le plus souvent, la réaction de Paul Bunnell et Davidsohn (P.B.D.) est négative dans le L.C.R. Nous avons trouvé dans la littérature, 1 cas de méningo-encéphalite avec présence d'anticorps anti-Epstein-Barr virus dans le L.C.R. (43). Les recherches en ce domaine sont à poursuivre, on ne peut encore tirer de conclusions. Les recherches du virus lui-même dans le L.C.R. ont toujours été négatives.

L'évolution de ces méningites est excellente, les complications éventuelles sont celles des méningites lymphocytaires aiguës. Rares sont les cas mortels. La guérison se fait en 2 à 3 semaines, mais des séquelles peuvent persister décrites en particulier chez l'enfant. Les auteurs insistent sur la persistance de

troubles psychiques transitoires : troubles mnésiques, troubles du caractère à type d'irritabilité, défaut d'attention, de concentration, et plus rarement état schizoïde ou paranoïde régressif. ISAACS (cité par RENTCHNIK - 60) introduit le terme de M.N.I. chronique à propos de 53 cas d'une série de 206. Quatre mois à 6 ans après l'atteinte primaire, ces malades présentaient toujours des séquelles à type de fatigabilité, asthénie, myalgie des membres inférieurs, fébricule vespéral et à l'examen : splénomégalie, cellules lymphomonocytoïdes dans le sang et P.B.D. faiblement positif. Certains auteurs pensent que la corticothérapie a diminué la fréquence de ces séquelles à long terme.

Les deux premières observations sont à verser au dossier de ces formes méningées de la mononucléose infectieuse. Pendant la période 1976-1977, il a été observé à la clinique des maladies infectieuses, 60 méningites lymphocytaires dont ces 2 cas. On retrouve après des céphalées tenaces, ce syndrome méningé d'évolution favorable sans séquelles. A noter l'hyperalbuminorachie (1,90 g/l) dans l'observation n° 1, le P.B.D. n'a pas été fait dans le L.C.R.. Les numérations-formules sont évocatrices avec, dans les 2 cas, présence de lymphocytes stimulés. Ces lymphocytes stimulés correspondent à des cellules en hyperactivité; sauf pour un oeil extrêmement exercé on peut considérer que, dans la M.N.I., il s'agit des lymphocytes atypiques. Dans l'observation n° 1 ; on retient la forme particulière de la M.N.I. : éruption morbilliforme à caractère purpurique, ce qui est peu fréquent comme nous l'avons dit dans la première partie (10 % des M.N.I.). L'ascension du titre des anticorps anti E.B.V. est bien en faveur d'une mononucléose infectieuse récente.

B - FORMES DIVERSES

On constate dans la seconde observation que la méningite débute 3 semaines après l'angine, alors qu'elle est contemporaine de la mononucléose infectieuse dans la première observation. Cette diversité de chronologie permet d'individualiser des formes méningées atypiques :

- a/- Par leur début : la méningite peut être primitive, THELANDER et SHAW (69) ont publié en 1941 un cas de mononucléose infectieuse ayant débuté par une atteinte méningée. Le 13ème jour seulement apparurent des adénopathies et une splénomégalie. Comme nous l'avons vu, elle peut être contemporaine ou postérieure de 2 à 3 semaines à l'angine. Elle peut enfin être totalement isolée ; comme cette jeune fille de 22 ans dans la thèse de MOGHISSI (49) : méningite lymphocytaire typique, brutale, sans aucun autre signe clinique évocateur. Seule la réaction de Paul Bunnell et Davidsohn a tranché la question.
- b/- Par l'existence d'un syndrome méningé clinique sans aucune modification du L.C.R. On admet qu'il s'agit plutôt de formes encéphalitiques d'expression méningée que de méningisme.
- c/- A l'inverse, on signale des réactions méningées biologiques sans aucun signe d'appel clinique. Ces cas paraissent rares à cause du peu de ponctions lombaires pratiquées chez les malades atteints de mononucléose infectieuse sans troubles neurologiques. Lorsque cela est fait, on a vu la fréquence des réactions méningées. On peut donc se demander si la réaction méningée biologique n'est pas la règle dans la M.N.I. la plus banale.

d/- Enfin, des formes atypiques par leur évolution à rechute sur plusieurs mois. LAFON et LABAUGE (46) ont décrit 1 cas de rechute à 1 mois avec négativation de la cuti. Une étude systématique faite sur une série de 400 malades en 1953 a montré 2 cas de récurrences à 14 et 27 mois (29). La pathogénie de ces formes à rechute reste obscure.

Nous avons décrit les formes méningées comme étant les plus fréquentes. Les statistiques sont rares, les chiffres discordants. Il faut certainement distinguer les réactions méningées des véritables méningites aiguës et savoir que les formes pures sont exceptionnelles. Il serait néanmoins intéressant de rechercher la M.N.I. dans les cas de méningite lymphocytaire aiguë bénigne dont l'étiologie n'est pas évidente.

IV - Les formes encéphalitiques

Les formes encéphalitiques de la mononucléose infectieuse se caractérisent par leur expression polymorphe, avec des manifestations cliniques d'intensité variable ne correspondant à aucune localisation élective sur le névraxe. Nous distinguerons dans ce chapitre : les méningo-encéphalites et les encéphalites pures, illustrées par les observations 3 et 4.

Ces formes ne le cèdent en fréquence qu'aux formes méningées, elles sont souvent plus alarmantes.

Tous les auteurs s'accordent sur un début brutal qui peut apparaître d'emblée en même temps que les signes de la mononucléose infectieuse (M.N.I.). Le plus souvent, la M.N.I. est soupçonnée devant l'association de quelques uns de ces symptômes et les signes neurologiques surviennent après une à deux semaines. Ils peuvent enfin être les premières manifestations, la pharyngite survenant dans des délais variables (de 4 jours à 25 jours).

Dans les 2 cas cités, l'atteinte neurologique est surprenante : isolée dans le premier cas, secondaire à une M.N.I. atypique non identifiée d'emblée dans le second cas.

A - LES MENINGO-ENCEPHALITES

Elles représentent la majorité des cas avec atteinte centrale. Le syndrome méningé y revêt les caractères signalés au précédent chapitre, il peut être soit complet, soit purement

biologique ou clinique ; les signes encéphalitiques s'y ajoutent, survenant en même temps ou précédant le syndrome méningé de 3 à 4 jours. La plupart des cas évoquent une atteinte corticale diffuse. Après quelques jours de céphalées, apathie, courbatures, apparaissent brutalement les signes neurologiques. Outre les phénomènes méningés, se développe une prostration intense suivie de manifestations confusionnelles, un coma peut s'installer. Ainsi l'observation de Mme MERTENOVA (48) où une jeune fille de 20 ans, neuf jours après des céphalées et lombalgies sombre dans un coma avec convulsions ; les signes méningés et l'angine surviennent ensuite, la récupération sera totale.

La manifestation inaugurale est souvent une crise comitiale ou un état de mal convulsif.

D'autres variantes cliniques sont possibles à type de cérébellite, atteinte des nerfs crâniens sans que l'on puisse préciser la localisation supranucléaire, nucléaire ou tronculaire (paralysie faciale ou oculaire, nystagmus, diplopie). Hémiplégie - aphasie ou hémianopsie sont plus rares, de même un syndrome choréïque extrapyramidal. Une participation myélitique est exceptionnelle.

VERLIAC en 1963 (72) a présenté l'observation d'une méningo-encéphalomyélite chez un homme de 23 ans : après les prodromes habituels, survient un syndrome méningé et une paraplégie avec troubles sphinctériens, qui ira en s'intensifiant malgré le traitement corticoïde. Seuls quelques troubles de conscience sont par ailleurs signalés. L'évolution est lentement favorable. Six mois après sa sortie, le malade garde des séquelles : troubles génito-urinaires, B.B.K. bilatéral persistant. Le diagnostic a été évoqué devant la présence de lymphocytes atypiques puis confirmé par la sérologie.

Notre troisième observation est assez représentative de ce que l'on pourrait appeler forme classique des méningo-encéphalites dans le cadre d'une mononucléose infectieuse. Après 10 jours de prodromes, début brutal marqué par un syndrome méningé aigu rapidement comateux. Survenue d'une crise convulsive, présence d'une diplopie. La récupération est parfaite et totale en 15 jours, le pronostic des méningo-encéphalites est généralement favorable avec une évolution sur trois à cinq semaines. Les rares formes mortelles relevées sont le fait d'une atteinte des centres respiratoires, comme nous le verrons plus loin.

B - LES ENCEPHALITES PURES

Leur aspect clinique est très variable selon la localisation des régions atteintes et l'intensité des symptômes. L'unité est faite sur la rapidité du début en quelques heures ou quelques jours, avec des manifestations diverses. Le plus fréquemment :

- Troubles de conscience allant d'un état de somnolence anormale à un coma profond.

- Crises convulsives souvent d'emblée généralisées ou crises focales suivies de déficit neurologique transitoire (31). Les convulsions peuvent être le seul signe clinique (10).

- Ataxie cérébelleuse aiguë.

- Des troubles psychiques très souvent décrits, avec irritabilité, agitation, état psychotique ou au contraire apathie, bradykinésie, lenteur d'idéation, parfois langage incohérent. Il faut signaler ici, la métamorphopsie rapportée par TODD en 1955 sous le nom de syndrome d'"Alice au pays des merveilles" et sur laquelle COPPERMAN (16) a fait récemment une mise au point à

propos de 3 cas observés en 6 mois. Il s'agit de perceptions visuelles aberrantes portant sur la forme, la position et la distance des objets, survenant au cours d'une mononucléose infectieuse et rappelant les descriptions de Lewis Carroll dans son livre. Un E.E.G. a été pratiqué, normal. Les malades observés n'avaient aucun antécédent de migraine ou d'épilepsie, ne prenaient pas de stupéfiants. Ces troubles psychiques, à type de troubles du schéma corporel, traduiraient une atteinte prédominante du lobe pariétal. Peuvent apparaître enfin, des signes d'atteinte plus limitée et mieux localisée, associés aux autres manifestations de l'encéphalite : signes pyramidaux transitoires, atteinte centrale des nerfs crâniens, plus rarement des signes sensitifs.

L'observation n° 4 que nous rapportons, décrit chez un homme de 24 ans une encéphalite aiguë avec coma, nécessitant assistance respiratoire. Elle illustre la fréquence des troubles psychiques, avec installation d'un état agressif surprenant mais qui disparaîtra totalement. Les mouvements choréiques signalés sont rares. Cette observation est également intéressante du fait de la forme hépatique prise par la M.N.A., avec guérison clinique totale.

C - L'ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME (E.E.G.)

Les études électro-encéphalographiques de la mononucléose infectieuse sont fragmentaires, il est souvent fait référence aux travaux de BERCEL (5), GASTAUT et RADERMECKER (30). Au cours de la mononucléose infectieuse typique, le tracé n'est pas perturbé habituellement (des E.E.G. systématiques ont été pratiqués chez des malades présentant des M.N.I. sans manifestations neurologiques).

Il semble qu'il existe un parallélisme entre les manifestations cliniques et les altérations de l'électro-encéphalogramme. BERCEL a le premier conclu que l'E.E.G. permettait de suivre et prévoir l'évolution des formes encéphalitiques de la M.N.I. Il a présenté un cas très intéressant chez qui il trouvait un foyers d'ondes lentes persistant dans l'aire de BROCA, le malade revu 3 mois plus tard présentait une aphasie transitoire.

Le tracé habituel des encéphalites montre des altérations très marquées au début, et souvent des séquelles prolongées dans le temps. Des ondes lentes disséminées, polymorphes, souvent maxima dans les régions postérieures sont associées à un rythme thêta (4 à 7 c/s) montrant un dysfonctionnement de type sous-cortical. Une activité périodique bilatérale est caractéristique des encéphalites herpétiques.

Dans l'encéphalite de la mononucléose infectieuse, les altérations sont peu durables avec une participation presque nulle de l'activité thêta. Les ondes lentes de haut voltage peuvent survenir en bouffées paroxystiques ou au contraire d'une façon continue ; l'étendue de ces anomalies électriques est variable, fréquemment diffuses ou avec valeur de localisation. Il peut exister des foyers persistants plus ou moins étendus qui doivent faire surveiller d'éventuelles séquelles comitiales. Le plus souvent, les anomalies disparaissent lorsque le malade est guéri, ce qui se vérifie dans nos deux observations (Obs.3 et 4).

Une étude électro-encéphalographique très intéressante a été faite par HOUTTEVILLE en 1970 (40) : une jeune fille de 21 ans au cours d'une méningoencéphalite gravissime, 24 heures après la crise comitiale inaugurale, a présenté un tracé pratiquement nul.

L'aspect clinique était inquiétant : coma avec réactivité motrice de type décortication, mydriase bilatérale, nécessité d'assistance respiratoire mais réflexe cornéen présent ; 4 heures après, le tracé était inchangé ; 18 heures plus tard restructuration d'une activité de base avec ondes delta diffuses. Les tracés iront en s'améliorant ; revue 2 mois plus tard : état neurologique et psychique satisfaisant, ondes lentes temporales gauche à l'E.E.G.

L'E.E.G. a certainement une grande valeur pronostique dans l'encéphalite de la M.N.I., son retour à la normale est un critère de guérison.

D - EVOLUTION - ANATOMO-PATHOLOGIE

L'évolution des encéphalites se fait en règle vers la guérison. L'observation 4 citée est un exemple de récupération rapide telle qu'on la retrouve décrite.

Les séquelles neurologiques graves sont rares. CHARRA, LARBRE et CARRON (15) ont rapporté le cas d'une enfant de 5 ans ayant gardé des séquelles après une méningo-encéphalite apparue au second jour d'une M.N.I. L'évolution a été très lente sur 4 mois ; 1 an après, l'enfant gardait une anesthésie vélo-palatine, une surdi-mutité et des anomalies E.E.G. Malgré le bon pronostic habituel, l'évolution peut être défavorable faisant ainsi la différence avec les méningites aiguës bénignes. BERGIN en 1960 (5) et VERLIAC en 1963 (72) ont décrit deux encéphalites mortelles. C'est à l'occasion de troubles cardio-respiratoires d'origine bulbaire que la mort survient.

Les examens histo-pathologiques du système nerveux dans la M.N.I. sont rares, les cas mortels n'étant pas fréquents. BERGIN (6) a fait à ce sujet un travail intéressant. On note l'extrême diffusion du processus lésionnel ; "la mononucléose infectieuse est un désordre lymphoprolifératif généralisé... touchant tous les tissus à un degré variable et non proportionnel à leur constituant réticulo-endothélial (13)".

Soit aspect de méningo-encéphalite généralisé : leptoméninges oedématisées, hyperhémisées envahies par des cellules lymphomonocytoïdes caractéristiques. Ces amas de cellules peuvent engainer les vaisseaux. Egalement infiltrats du cortex (espaces péri-vasculaires), du bulbe, du cervelet, des racines rachidiennes. Ces infiltrats peuvent manquer ou être minimes dans des infections cérébrales fatales (19).

Plus rarement, il existe de l'oedème de la substance blanche, des plages hémorragiques étendues, des lésions neuronales aiguës dégénératives. Il semble que les nécroses neuronales les plus importantes siègent au pôle occipital (GASTAUT - 30). On pourrait à ce sujet faire des corrélations entre l'étude anatomo-clinique et électro-encéphalographique.

Il faut signaler dans ce chapitre l'observation de ALLEN et KELLNER : autopsie d'un homme de 23 ans décédé accidentellement 15 jours après la guérison clinique d'une mononucléose infectieuse. Il existait au niveau du cortex d'importantes infiltrations monocytaires et surtout lymphocytaires. Ce malade n'avait présenté aucun signe neurologique (1).

La pathogénie de ces lésions reste hypothétique, en dépit de la découverte du virus responsable de la M.N.I.

- S'agit-il d'une atteinte directe du virus : SWORN et URICH (67) à l'occasion de la vérification d'une encéphalite mortelle, confirment l'existence d'une polio-encéphalite particulière à la mononucléose infectieuse. Elle serait responsable de la majorité des manifestations cérébrales ; habituellement brutale, brève et bénigne. Ils attribuent le décès à une encéphalopathie anoxique surajoutée.

- S'agit-il d'encéphalites "para ou post-infectieuses" (leuco-encéphalites) par mécanisme immuno-allergiques ? Il ne semble pas qu'il y ait dans la mononucléose infectieuse de lésions spécifiques de démyélinisation péri-veineuse. Et on a vu que la date de survenue des manifestations nerveuses était éminemment variable par rapport à la maladie causale.

La discussion reste ouverte ; en faveur de la première hypothèse, peut-être serait-il possible d'isoler le virus à partir de biopsie cérébrale post-mortem ou plus simplement de rechercher les anticorps spécifiques dans le L.C.R.

V - Les formes périphériques

La littérature médicale récente semble leur faire la seconde place par ordre de fréquence. Nous distinguerons :

- les polyradiculonévrites
- les paralysies des nerfs crâniens
- les paralysies des nerfs rachidiens.

A - LES POLYRADICULONEVRITES

La première description en a été faite en 1943 (37), ce sont les plus fréquentes des formes périphériques. Une étude datant de 1966 (52) estime qu'elles représentent 15 % de l'ensemble des formes neurologiques de la mononucléose infectieuse (M.N.I.). Ce sont des polyradiculonévrites type syndrome de GUILLAIN et BARRE; la multiplicité des cas relevés permet d'écarter l'hypothèse d'une coïncidence clinique.

La physionomie clinique est celle de la polyradiculonévrite typique. Les symptômes névritiques sont souvent précédés de céphalées, d'un syndrome grippal pendant quelques jours ou 1 à 2 semaines, les adénopathies peuvent apparaître à cette période ou manquer complètement. On retrouve ensuite la progression habituelle :

- un début insidieux avec paresthésies, faiblesse musculaire atteignant surtout les membres inférieurs ;

- la phase des troubles constitués ; déficit sensitivo-moteur étendu, progressif, intéressant de façon symétrique les quatre membres, le tronc. Il y a souvent une atteinte des nerfs crâniens, en particulier une diplégie faciale périphérique. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis. Il n'y a pas de troubles sphinctériens. Les accidents respiratoires sont fréquents, nécessitant une assistance respiratoire suivie.

Sur le plan biologique par contre, les données de l'examen du L.C.R. sont variables. La dissociation albumino-cytologique est généralement observée. Cependant, il peut y avoir persistance d'une importante pléiocytose. PETERS en 1947 (57), rapporte le cas d'un homme de 20 ans présentant la progression classique d'une polyradiculonévrite avec paralysie faciale droite périphérique et dont la P.L. au 4ème jour montrait une très importante réaction lymphocytaire : 36.000 éléments blancs pour un taux de protéines de 0,80 g/l. GELIEBTER (32) au contraire, décrit un liquide céphalo-rachidien contenant 9 éléments blancs et 40 g/l d'albumine. GROSE (37) au cours de 2 syndromes de Guillain-Barré complication de M.N.I., a retrouvé des anticorps anti Epstein-Barr à des taux très élevés allant de 1/400 à 1/1000, témoins d'une infection récente.

L'évolution est le plus souvent favorable sur 3-4 mois, avec bonne récupération. Des amyotrophies séquellaires seraient cependant fréquentes (34). Avant l'ère de l'assistance respiratoire, les décès dus aux troubles de la ventilation ont permis des examens anatomo-pathologiques : atteinte du corps cellulaire médullaire des neurones avec dégénérescence des axones, fragmentation et dégénérescence des gaines de myéline et infiltration des faisceaux nerveux

par des cellules lymphomonocytoïdes (RENTCHNIK - 60). Actuellement, les rares formes mortelles sont le fait d'une atteinte encéphalitique secondaire. Il arrive en effet que la polyradiculonévrite soit plus extensive avec déficit cérébral et/ou méningite.

On sait que le diagnostic étiologique du syndrome de Guillain et Barré est souvent difficile sinon impossible à établir. La mononucléose infectieuse précède généralement les signes neurologiques, mais les signes classiques (angine - adénopathies - splénomégalie) sont inconstants et seules la formule sanguine, la réaction d'agglutination et les sérologies E.B.V. permettront de poser ce diagnostic étiologique.

La 5ème observation est tout à fait caractéristique des polyradiculonévrites de la mononucléose infectieuse ; malgré l'aspect asymétrique du déficit moteur. L'évolution favorable se déroule sur environ 1 mois. On note l'atteinte hépatique contemporaine de l'atteinte neurologique.

GROSE (37) a observé sur une série de 5 syndrome de Guillain et Barré de 18 mois à 27 ans, avec tous de hauts niveaux d'anticorps anti E.B.V., 3 malades qui n'avaient ni signes cliniques ou biologiques de mononucléose infectieuse. Il soulève l'hypothèse que le syndrome de Guillain-Barré chez l'enfant comme chez l'adulte, pourrait être dû au virus indépendamment d'une M.N.I. Il faudrait sur de plus grandes séries, faire des recherches sérologiques des anticorps anti V.C.A. IgM pour prouver la participation récente du virus à l'élaboration du syndrome, et préciser ainsi la nosologie de ce syndrome.

B - LES PARALYSIES DES NERFS CRANIENS

Tous les nerfs crâniens peuvent être touchés, soit isolément, soit dans le cadre d'une encéphalite ou d'une polyradiculonévrite.

a/- L'atteinte la plus anciennement notée est la névrite optique (GSELL en 1937 38). Récemment FREY (26) rapporte le cas d'une névrite optique chez une enfant de 12 ans présentant un simple syndrome fébrile. Le diagnostic a été porté grâce à la formule et au test d'agglutination. La récupération s'est faite en 3 semaines sous corticothérapie.

ASHWORTH et MOTTO (2) notent un oedème papillaire bilatéral chez un malade présentant une M.N.I. L'oedème papillaire peut être associé à un oedème rétinien, simulant les symptômes du décollement de rétine (68). Il semble que cette forme oedémateuse soit extrêmement fréquente au cours de la mononucléose infectieuse. Dans tous les cas la récupération a été totale ; la corticothérapie n'ayant qu'un rôle adjuvant dans cette évolution.

Il est rapporté une paralysie des nerfs oculo-moteurs avec diplopie, ptosis, chez un enfant de 10 ans présentant 3 semaines après le début des troubles une mononucléose infectieuse confirmée (51). Il a enfin été noté une paralysie de la musculature intrinsèque.

TANNER (68), dans sa revue des manifestations oculaires de la mononucléose infectieuse, signale la possibilité de conjonctivite, oedèmes péri-orbitaires, uvéite. Il relate le cas d'une jeune fille de 17 ans, ayant présenté une iridocyclite bilatérale et un oedème papillaire au cours d'une mononucléose infectieuse.

Il semble donc que la participation oculaire dans la mononucléose infectieuse soit assez fréquente, autant pour les nerfs crâniens que pour les structures oculaires elles-mêmes. Cette fréquence serait peut-être plus élevée si la recherche de la mononucléose infectieuse entraînait dans le bilan étiologique des névrites optiques, paralysies des oculo-moteurs et peut-être même du syndrome uvéo-méningo-névritique.

b/- L'atteinte uni ou bilatérale du nerf facial est la première par ordre de fréquence parmi les atteintes des nerfs crâniens. Souvent, nous l'avons vu, il existe une diplégie faciale dans le syndrome de Guillain-Barré. La littérature récente fait une grande place aux atteintes isolées du nerf, le plus souvent atteinte bilatérale périphérique.

- soit paralysie unilatérale, qui une semaine plus tard se bilatéralise (34) ;
- soit d'emblée diplégie faciale, comme dans l'observation de EGAN (21) : diplégie faciale isolée survenant 3 semaines après céphalées et pharyngite. Le P.B.D. a été trouvé positif.

Devant l'association à des paresthésies aux 4 membres, CAMBIER et Coll. rapprochent ces diplégies faciales des formes méso-céphaliques du syndrome de Guillain-Barré (11) ; ce, même en l'absence d'anomalies du L.C.R. La paralysie faciale gauche périphérique rapportée dans la 6ème observation, est restée unilatérale. Les fongosités découvertes à l'intervention, laissent supposer une atteinte ancienne du facial sur laquelle s'est greffée l'atteinte virale. En dehors des signes cliniques évocateurs de mononucléose infectieuse (angine, adénomégalie, hépatosplénomégalie), on retient les numération-formules, les tests hépatiques perturbés. Le fait

que l'enfant soit du groupe A peut expliquer la négativité de la réaction d'agglutination (P.B.D.). Il semble bien que l'on puisse rattacher la paralysie à la M.N.I., comme d'autres paralysies faciales "essentiellles" à condition d'avoir le diagnostic de mononucléose infectieuse présent à l'esprit.

c/- Les autres atteintes crâniennes sont rares :

- anosmie ;
- troubles de la déglutition et de la phonation par paralysie du voile et de la bouche oesophagienne (46) ;
- paralysie récurrentielle souvent gauche, ce qui ferait plutôt incriminer une compression par adénopathies médiastinales qu'une atteinte directe.

d/- Rarement plusieurs nerfs crâniens sont touchés simultanément. GARDE, GIGNOUX et JACQUOT en 1954 (28), rapportent pour la première fois le cas d'une jeune fille de 22 ans, hospitalisée pour une paralysie faciale périphérique droite et qui au fil des jours va constituer un tableau de multinévrite avec atteinte bilatérale du nerf cochléaire, névrite optique bilatérale, troubles variables et transitoires de la verticalité du regard et peut-être atteinte du nerf olfactif droit. Associées à ce tableau : une atteinte encéphalitique certaine malgré un E.E.G. normal et une réaction méningée biologique. Le diagnostic de mononucléose infectieuse a été évoqué devant un syndrome assez caractéristique (angine - adénopathies - splénomégalie) et a été confirmé par la formule sanguine et la réaction d'agglutination.

C - LES PARALYSIES DES NERFS RACHIDIENS

Elles atteignent le plus souvent le plexus brachial avec une atteinte de type radiculaire supérieure (C4 C5 C6) pouvant se limiter à une paralysie du sus-épineux et du grand dentelé. Le pronostic est fréquemment médiocre.

RADIN (58) rapporte le cas d'un garçon de 20 ans qui 15 jours après une mononucléose infectieuse confirmée, se plaint d'une faiblesse à l'abduction - rotation externe de l'épaule droite, et de douleurs intermittentes à l'épaule. Les phénomènes douloureux disparaissent avec le temps, mais se précise une atteinte du circonflexe avec anesthésie du moignon de l'épaule. Il a été revu régulièrement, les troubles sensitifs ont cédé ; 1 an après : la paralysie et l'atrophie du deltoïde persistent avec à l'électromyogramme un tracé pauvre mais sans fibrillations. La récupération totale est attendue. Une névrite cubitale bilatérale a été observée au décours d'une encéphalite à forme comateuse (45).

Les membres inférieurs sont plus rarement touchés, il existe cependant des observations de multinévrite des membres inférieurs. Comme cette jeune fille de 17 ans qui en 3 poussées distinctes présente une atteinte de la loge antérieure de la jambe gauche, du psoas. Une mononucléose infectieuse typique survient 1 mois plus tard, au cours de l'évolution de la multinévrite (34).

Il semble que dans les atteintes périphériques, le syndrome clinique de la mononucléose passe facilement inaperçu ; les manifestations neurologiques sont souvent isolées. Le diagnostic exact ne pourra être porté que si l'on sait penser à la mononucléose infectieuse.

VI - Diagnostic et traitement des formes nerveuses

A - DIAGNOSTIC POSITIF

Il arrive que le syndrome neurologique soit d'interprétation relativement facile, lorsqu'il est associé aux manifestations cliniques évocatrices de la maladie. Elles peuvent, nous l'avons vu, le précéder ou lui succéder. Dans deux observations sur six, le diagnostic de mononucléose infectieuse était évoqué devant les manifestations cliniques (Obs. 2 et 6).

Il est plus souvent noté que les signes cliniques de la M.N.I. sont peu marqués dans les formes nerveuses de la maladie (78), ils peuvent même totalement manquer comme dans l'observation n° 3 où le diagnostic d'abcès du cerveau post-traumatique a été évoqué. Ils peuvent enfin être atypiques à forme d'atteinte cutanée ou hépatique par exemple (Obs. 1 et 4).

Dans ces cas où le syndrome clinique évocateur de la M.N.I. fait défaut, le diagnostic étiologique ne repose que sur la pratique systématique du contrôle hématologique et sérologique. Le L.C.R. et l'E.E.G. ne peuvent être des critères diagnostiques.

* Les numérations-formules sanguines montrant un syndrome mononucléosique sont un excellent argument d'orientation. Cependant le syndrome mononucléosique peut avoir d'autres causes : infection à cytomégalovirus, toxoplasmose, viroses telles que oreillons - hépatite virale - rougeole - rubéole, certaines infections bactériennes

(listérioses, brucelloses, fièvre typhoïde). Le résultat devra donc être précisé rapidement par l'étude immunologique.

* Les tests rapides sur lame (M.N.I. test ou Monospot) sont extrêmement intéressants. La précocité de leur positivité permet une approche diagnostique utile pour la conduite thérapeutique, et permet devant une anémie à fausses membranes d'éviter l'usage d'une sérothérapie antidiphtérique. Ils doivent dans tous les cas être confirmés.

* La réaction de Paul Bunnell et Davidsohn, de réalisation simple, garde toute sa valeur pour l'identification de la M.N.I., et nos observations s'appuient sur ce fait. L'examen sérologique doit être demandé 5 à 10 jours après l'apparition des signes cliniques, un second contrôle est indispensable 10 jours après. La réaction peut être négative, même à plusieurs contrôles successifs. L'observation n° 5, paralysie faciale périphérique gauche survenant chez un jeune enfant de groupe A, au sein d'un tableau S.E.S., illustre tout à fait le problème diagnostique. Dans ce cas précis, le faisceau d'arguments cliniques et la nature du groupe érythrocytaire autorisent à penser qu'il s'agit bien d'une mononucléose infectieuse.

* Néanmoins, dans les cas douteux, si ce n'est dans tous les cas, il nous paraît nécessaire de faire pratiquer une sérologie spécifique du virus E.B. Il faudrait même rechercher au sein des anti V.C.A. la part des IgM et IgG pour faire la preuve d'une infection récente.

L'isolement du virus à partir de lavages de gorge ou de lignées lymphoblastoïdes est à mettre au point. Le lavage de gorge peut se faire de la façon suivante (47) : gargarisme pendant 10 secondes avec 50 à 100 cc d'un milieu de culture défini (P. PVI 1642), addition de sérum de veau et de PENICILLINE - STREPTOMYCINE.

Le produit obtenu est ensuite congelé, puis dégelé, puis filtré (pores de 22μ) et enfin ajouté à des lymphocytes humains de cordon ombilical. Les premiers signes de transformation cellulaire s'observent 19 à 48 jours après l'addition du produit de lavage de gorge. Ces examens sont de technique longue et fastidieuse, les nombreux travaux effectués pour une meilleure connaissance du virus, permettront peut être de les faire de façon plus courante.

B - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La discussion peut porter sur quatre points :

a)- Nous essaierons en premier lieu, de voir ce qui différencie les atteintes nerveuses au cours de la mononucléose infectieuse de celles au cours de maladies infectieuses éruptives comme le sont la rougeole ou la rubéole. Il semble que l'on puisse retenir en faveur de la M.N.I. : l'absence de données épidémiologiques utiles, l'intrication des diverses formes neurologiques, le bon pronostic habituel. Plus particulièrement, les encéphalites se distinguent par leur prédominance corticale, leur plus faible proportion (50 %) dans l'ensemble des manifestations nerveuses contre 90 % ou plus dans les fièvres éruptives où elles surviennent le plus souvent au décours de l'éruption.

b)- Deuxième aspect, quelle attitude adopter devant des formes nerveuses au sein d'un syndrome mononucléosique. L'hépatite à virus hépatotrope peut en particulier se manifester par un syndrome méningé ou une polyradiculonévrite, ces atteintes nerveuses surviennent généralement au cours de la maladie. Ceci est bien à connaître, la M.N.I. pouvant déterminer un tableau hépatique très

trompeur. La toxoplasmose acquise a des formes encéphalomyélitiques, le diagnostic sera sérologique, la clinique étant peu spécifique. Enfin la méningite ou l'encéphalite ourlienne peuvent porter à confusion, les adénopathies cervicales de la mononucléose infectieuse pouvant évoquer une parotidite.

c)- La mononucléose infectieuse peut rappeler à un premier examen la leucémie aiguë à cause de son début brutal avec fièvre, angine, adénopathies, splénomégalie et lymphocytose à lymphocytes atypiques. Les méningites leucémiques surviennent le plus souvent au cours de leucémie lymphoblastique, chez un leucémique traité depuis longtemps : en phase d'évolution ou de rémission hématologique. Il en est cependant qui débutent tôt et peuvent constituer la première manifestation d'une leucémie. Dans ces cas, on s'appuiera pour faire le diagnostic sur l'aspect normal du myélogramme, et le M.N.I. test confirmé par la réaction de Paul Bunnell et Davidsohn.

Toujours dans l'étude des méningites, nous avons vu qu'il existait des formes à rechute, bénignes. Il faut les distinguer de la méningite multirécurrente bénigne de P. MOLLARET avec des épisodes méningés aigus fébriles cédant spontanément en 2 à 3 jours, de périodicité variable sur une ou plusieurs années. Le caractère distinctif est une pléiocytose élevée donnant au L.C.R. un aspect opalescent qui disparaît en 12 h. à 24 h., la formule est bigarée.

d)- Il est intéressant enfin, de faire le diagnostic d'avec les atteintes nerveuses dues aux autres virus herpétique : en se basant en particulier sur les aspects cliniques très différents :
- le virus varicello-zonateux qui donne surtout des cérébellites, mais aussi des polyradiculo-névrite et méningite ;

- le virus herpès simplex avec l'encéphalite nécrosante chez l'enfant qui laisse de lourdes séquelles au contraire de l'encéphalite mononucléotique, il donne également des méningites aiguës;
- le cytomégalo-virus peut entraîner chez l'adulte des méningo-encéphalites et des syndromes de Guillain-Barré avec sérologie positive(3). La forme classique est sans angine ni adénopathies mais avec une hépatosplénomégalie. On exclue les formes nerveuses du nouveau-né qui ne sont qu'épiphénomène au cours d'une diffusion virale septique à déterminisme pluriviscéraux.

On ne peut dégager de caractère commun aux manifestations nerveuses des virus du groupe herpès, celles survenant au cours ou au décours de la mononucléose infectieuse se distinguent par leur bénignité habituelle.

L'étude du diagnostic différentiel peut se résumer à une seule attitude : devant une forme neurologique qui ne fait pas sa preuve, on peut raisonnablement évoquer la mononucléose infectieuse.

C - TRAITEMENT

* Les formes méningées relèvent du traitement habituel : antithermique et anti-inflammatoire, en notant la valeur décompressive de la ponction lombaire. La surveillance hospitalière est de règle dans cette forme comme dans les autres.

Dans les formes encéphalitiques, on entreprendra un traitement antioedémateux (soluté hypertonique, oxygénothérapie hyperbarre, corticothérapie). Dans ces formes, comme dans les formes périphériques, il semble que la corticothérapie agisse sur la rapidité d'évolution et l'absence d'asthénie résiduelle (53). Ce n'est pas une

indication péremptoire. Dans les formes périphériques l'assistance respiratoire, la vitaminothérapie et surtout la rééducation et le nursing gardent toutes leurs indications.

* En ce qui concerne le traitement de la mononucléose infectieuse elle-même, les TETRACYCLINES et en particulier la TERRAMYCINE semblent avoir une action favorable sur l'angine, et en tout cas sur ses phénomènes douloureux. Le mode d'action est inexpliqué.

* On sait que la PENICILLINE et ses dérivés, en particulier l'AMPICILLINE sont responsables de rushs cutanés, sans qu'il s'agisse de terrains allergiques connus. La constance de ces rashs au cours de la mononucléose infectieuse en fait un argument diagnostique certain. Nous avons constaté le fait dans les observations 3 et 6. L'éruption survient entre le 3ème et le 8ème jour suivant le début du traitement (25), elle semble devoir être rattachée aux modifications immunologiques de la maladie. Il n'est pas certain qu'un traitement ultérieur entraînera les mêmes phénomènes allergiques (44).

CONCLUSIONS

1/- Depuis la mise en évidence du rôle étiologique du virus d'Epstein-Barr dans la mononucléose infectieuse, un grand nombre de travaux ont permis d'inventorier les anomalies immunologiques transitoires accompagnant la phase aiguë de la maladie. Les critères diagnostiques de la maladie sont, outre la clinique :

- la numération formule sanguine
- les tests rapides : M.N.I test ou Monospot, confirmés par :
- la réaction de Paul Bunnel et Davidsohn
- les sérologies spécifiques
- l'isolement du virus responsable.

2/- Les formes nerveuses de la mononucléose infectieuse, sont observées dans 1 % des cas, caractérisés par :

- une grande variété séméiologique, pouvant englober tous les types de manifestations neurologiques d'origine infectieuse ;
- un pronostic habituellement favorable, malgré un début souvent brutal, parfois grave. Les formes nerveuses ont constitué avec la rupture de rate, les principales causes de mort dans la maladie.

3/- Les formes méningées les plus anciennement connues et aussi les plus fréquentes, réalisent un tableau de méningite lymphocytaire aiguë bénigne. La persistance de troubles psychiques transitoires peut se voir chez l'enfant.

4/- Les méningoencéphalites et encéphalites : l'extrême diffusion du processus pathologique explique la multiplicité des signes cliniques qui peuvent être inquiétants. L'évolution néanmoins, est en général favorable, que la traitement associe ou non la corticothérapie.

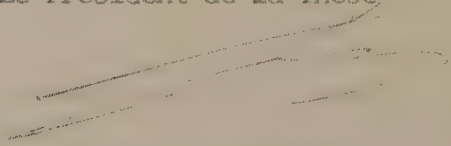
5/- Les formes périphériques, polyradiculonévrites typiques, paralysie des nerfs crâniens ou rachidiens peuvent être dues au virus indépendamment de la mononucléose infectieuse.

6/- Nous appuyant sur la revue de la littérature et les 6 observations, les formes nerveuses pouvant se présenter comme les premières et seules manifestations de la mononucléose infectieuse, le pronostic étant excellent, nous pensons qu'il faut évoquer la mononucléose infectieuse devant des troubles neurologiques isolés de l'enfant et du jeune adulte. La réaction de Paul Bunnell et Davidsohn doit faire partie de la batterie d'examens biologiques à faire devant toute forme nerveuse dans un contexte infectieux.

La pathogénie de ces troubles sera mieux comprise à la lumière des travaux sur le virus. La détermination des anticorps viraux par immunofluorescence sur culot cellulaire de liquide céphalo-rachidien, la recherche du virus dans le liquide céphalo-rachidien par immunofluorescence directe à l'aide de sérum spécifique pourraient permettre de déterminer la part d'atteinte primaire virale ou de syndrome para-infectieux. L'isolement du virus

post-mortem dans le cortex cérébral est quasiment irréalisable vu le bon pronostic. Les recherches permettront enfin de savoir dans quelle mesure le virus agit seul.

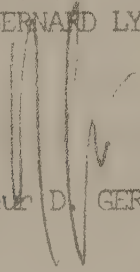
Le Président de la Thèse



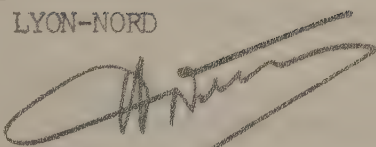
VU et PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 18 NOV. 1977

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I



Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD



Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALLEN F.N. and KELLNER A.
Infectious mononucleosis.
Am. J. Path., 1947, 23, 3, 463-471.
- 2 - ASHWORTH J. and MOTTO S.A.
Infectious mononucleosis, complicated by bilateral pupillo-
retinal edema, report of a case.
New Eng. J. Med., 1947, 237, 544-545.
- 3 - BÄCK E., HÖGLUND C., MALALUND H.O.
Cytomegalovirus infection associated with severe encephalitis.
Scand. J. Infect. Dis., 1977, 2, 141-143.
- 4 - BENSAID J., BENSAID D.
Les complications cardiaques au cours de la mononucléose
infectieuse.
La Nouvelle Presse Médicale, 1976, 5, 11, 716.
- 5 - BERCEL N.A.
The electroencephalogram in cerebral complications of infectious
mononucleosis.
J. Nerv. Ment. Dis., 1948, 107, 6, 537-544.
- 6 - BERGIN J.D.
Fatal encephalopathy in glandular fever.
J. of Neur. Neurosurg and Psychiatry, 1960, 23, 69-73.
- 7 - BERGOUIGNAN M.
Les complications neuro-méningées de la mononucléose infectieuse.
XLVe Congr. des Médecins aliénistes et neurologistes de France
et des pays de langue française, Niort, 21-26 Juillet 1947.
- 8 - BERNARD J.
La mononucléose infectieuse.
Revue du Praticien, 1962, 12, 25, 2659-2703.

- 9 - BERNSTEIN T.C. and WOLFF H.G.
Involvement of the nervous system in infectious mononucleosis.
Ann. Int. Med., 1950, 33, 1120-1138.
- 10 - BONFORTE R.J.
Convulsion as a presenting sign of infectious mononucleosis.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 114, 429-432.
- 11 - CAMBIER J., MASSON M., PLAINFOSSE M.C.
Diplégie faciale, complication évolutive d'une mononucléose infectieuse.
Presse Médicale, 1963, 71, 8, 410.
- 12 - CAMBIER J., SCHOTT B.
Nosologie des Polyradiculonévrites inflammatoires.
Revue Neuro, 1966, 115, 811-842.
- 13 - CARTER R.L., PENMAN H.G.
Infectious mononucleosis.
Blackwell Scientific Publication. Oxford, 1969, Pp. 36-39, 121-146, 225-241.
- 14 - CHARIERAS J.L.
Les méningoencéphalites au cours de la mononucléose infectieuse.
Thèse Médecine - Lyon 1966, 75 Pp.
- 15 - CHARRA A., LARBRE F., CARRON R.
Deux observations de forme neurologique de mononucléose infectieuse.
Pédiatrie, 1957, 12, 2, 198-201.
- 16 - COPPERMAN M.S.
"Alice in Wonderland" Syndrome, as a presenting symptom of infectious mononucleosis in children.
Clinical Pediatrics, 1977, 16, 2, 143-146.
- 17 - DE CROUSAZ G., TOURON E.
Les atteintes du système nerveux dans la mononucléose infectieuse.
Rev. Méd. Suisse Romande, 1972, 92, 561-577.
- 18 - DE THE G.
Virus d'Epstein-Barr en cancérologie humaine.
Lyon Médical, 1976, 235, 9, 827-832.
- 19 - DOLGOPOL et HUSSON G.S.
Infectious mononucleosis and neurological complications.
Arch. Intern. Med., 1949, 83, 179-196.

- 20 - DUNIEWICZ M., LASOVSKA J., KOUBA K.
Central nervous system involvement in infectious mononucleosis with studies for Epstein-Barr virus.
Infection, 1976, 4, 1, 55-57.
- 21 - EGAN R.W.
Facial diplegia in infectious mononucleosis, in the absence of Guillain-Barre syndrome.
New-Engl. J. Med., 1960, 262, 1178-1179.
- 22 - EPSTEIN S.H., DAMESHER K.W.
Involvement of the central nervous system in a case of glandular fever.
New-Engl. J. Med., 1931, 205, 1238-1241.
- 23 - EVANS A.S.
- The spectrum of infection with Epstein-Barr virus : a hypothesis.
J. Inf. Dis., 1971, 124, 330-334.
- Epstein-Barr virus,
in Viral Infection of Humans. Epidemiology and Control.
Plenum Publishing Corporation, 1976, P. 209-233.
- 24 - FLEDELIUS M.
Augenmuskellähmung als komplikation der mononucleosis infectiosa.
Acta Ophtalm., 1935, 13, 150-152.
- 25 - FLORET D. et MONNET P.
L'Exanthème de la mononucléose infectieuse.
La Médecine Infantile, 1974, 8, 794-798.
- 26 - FREY T.
Optic neuritis in children infectious mononucleosis as an etiology.
Documenta Ophtalmologica, 1973, 34, 183-188.
- 27 - FRIEDLAND R., MELVIN D., YAHR.
Meningoencephalopathy secondary to infections mononucleosis.
Arch. Neurol., 1977, 34, 186-188.
- 28 - GARDE A., GIGNOUX M., JACQUOT.
Manifestations neurologiques au cours d'une mononucléose infectieuse.
Lyon Médical, 1954, 4, 1, 73-76.

- 29 - GARVIN.
Infectious mononucleosis with Guillain-Berre syndrom. Report of a case.
J.A.M.A., 1953, 151, 5, 431.
- 30 - GASTAUT H., RADERMECKER J., VIGOUROUX R., VAN BOGAERT L.
Une méningoencéphalite suraiguë dans la mononucléose infectieuse. Etude anatomoclinique et électroencéphalographique.
Revue Neuro, 1956, 94, 1, 23-39.
- 31 - GAUTIER-SMITH P.C.
Neurological complication of glandular fever.
Brain, 1965, 88, 323-334.
- 32 - GELIEBTER S.
Acute infectious mononucleosis complicated by encephalomyelitis.
Lancet 2, 1946, 753-754.
- 33 - GINSBURG C.M., HENLE G. et HENLE W.
An outbreak of infectious mononucleosis among the personnel of an outpatient clinic.
Am. J. Epidemiol, 1976, 104, 571-575.
- 34 - GIROIRE H., CHARBONNEL A. et Coll.
Les manifestations neurologiques de la mononucléose infectieuse.
Journal de Médecine de Nantes, 1964, 4, 1, 1-14.
- 35 - GOLUBJATWIKOV R. et Coll.
- Absorbed heterophile and ox-cell hemolys in test in sero-diagnosis of infectious mononucleosis.
Repinted from Health Laboratory Science, 1975, 12, 3, 201-207.
- Infectious Mononucleosis : seasonality in Wisconsin.
Wisconsin Medical Journal, 1977, 76, 29-30.
- 36 - GROSE C., HENLE W., HENLE G.
Primary Epstein-Barr virus infections in acute neurologic diseases.
New-Engl. J. Med., 1975, 292, 392-395.
- 37 - GROSE C.
- Epstein-Barr virus and Guillain-Berre syndrom.
Lancet 2, 1972, 1285-1287.
- Bell's palsy in infectious mononucleosis.
Lancet 2, 1973, 231-232.
- Epstein-Barr virus and transverse myelitis.
Lancet 1, 1973, 892.

- 38 - GSELL O.
Meningitis serosa bei Pfeiffershem Drüsenfleber.
Deutsch Med. Wochenschrift, 1937, 63, 1759-1762.
- 39 - GUTMAN L.
The heterophile antibody and cerebrospinal fluid.
Neurology, 1968, 18, 269-270.
- 40 - HOUTEVILLE J.P., GACHES J., GARREAU J. et TEMAN G.
Méningoencéphalite gravissime avec silence électroencéphalographique total au cours d'une mononucléose infectieuse.
Guérison.
Ann. Med. interne, 1970, 121, 347-353.
- 41 - JACQUILLAT C. et WEIL M.
Leucémie aiguë.
Encycl. Méd. Chir. Paris, Hématologie, 1969, 13016 A 10, P. 9610.
- 42 - JOHANSEN
Serous meningitis and infectious mononucleosis.
Acta Med. Scandinav., 1931, 76, 269-270.
- 43 - JONCAS J.H., CHICOINEL et al.
Epstein-Barr virus antibodies in the cerebrospinal fluid.
Am. J. Dis. Child., 1974, 127, 282-285.
- 44 - KERNS D.L. et al.
Ampicillin rash in children. Relationship to Penicillin allergy and infectious mononucleosis.
Am. J. Dis Child, 1973, 125, 187.
- 45 - KISSEL P., ARNOULD G., LEVAL P.
Les formes nerveuses de la mononucléose infectieuse.
Sem. Hôp. Paris, 1952, 28, 10, 387-397.
- 46 - LAFON R. et LABAUGE R.
A propos des formes nerveuses de la mononucléose infectieuse.
Rev. neurol., 1959, 101, 5, 666-671.
- 47 - LANGE B.J.
Encephalitis in infectious mononucleosis, diagnostic, considérations.
Pediatrics, 1976, 58, 877-880.
- 48 - MERTENOVA J.
Etats comateux au cours de la mononucléose infectieuse.
A propos de 1 cas.
Presse Médicale, 1962, 70, 22, 1081-1082.

- 49 - MOGHISSI K.
Les troubles nerveux dans la mononucléose infectieuse.
Thèse médecine. Genève 1954.
- 50 - MONNET P.
Cas observés de mononucléose infectieuse dans un service de
pédiatrie générale en onze ans.
Pédiatrie, 1964, 29, 131-135.
- 51 - NELHAUS G.
Isolated oculomotor nerve palsy in infectious mononucleosis.
Neurology, 1966, 16, 221-224.
- 52 - NIEDERMAN J.C., MILLER G. et al.
Infectious mononucleosis. Clinical manifestations in relation
to Epstein-Barr virus antibodies.
J.A.M.A., 1968, 203, 205-209.

Infectious mononucleosis. Epstein-Barr virus shedding in saliva
and the oropharynx.
New-Engl. J. Med. 1976, 294, 1355-1359.
- 53 - NYE F.J.
Problems in the diagnosis and treatment of infectious mono-
nucleosis.
The practitioner, 1977, 218, 367-370.
- 54 - ÖLAFUR G.B.
Pleural effusion in infectious mononucleosis.
Scand. J. Infect. Dis., 1977, 9, 55-56.
- 55 - Oncogenesis and Herpesviruses

BIGGS P.M., DE THE G. and PAYNE L.N., eds IARC, Scientific.
publication n° 2, Lyon 1972, Pp. 230-238, 269-274, 351-356.
- 56 - OSBORN D.C., FOX R.A.
Cytotoxic lymphocytes in infectious mononucleosis.
CMA Journal, 1976, 115, 1118-1119.
- 57 - PETERS C.
Neurologic manifestations of infectious mononucleosis.
Arch. Int. Med., 1947, 80, 3, 366-373.
- 58 - RADIN E.L.
Peripheral neuritis as a complication of infectious mononucleosis.
J. Bone Joint, 1967, 49 A, 533-538.

- 59 - RAFTERY M.B., SCHUMACHER et coll.
Infectious mononucleosis and Guillain Barre syndrom.
Arch. Inter. Med., 1954, 93, 246.
- 60 - RENTCHNIK P.
Les formes nerveuses de la mononucléose infectieuse.
La Presse Médicale, 1956, 64, 21, 474-478.
- 61 - ROBERGE C., BOUCHE B., GUIGUER R. et Coll.
L'Encéphalite de la mononucléose infectieuse.
Union Méd. Can., 1972, 101, 272-278.
- 62 - SCHNELL R.C. et al.
Infectious mononucleosis. Neurologic and electroencephalo-
graphic findings.
Medicine 1966, 45, 51-63.
- 63 - SILVER H.K., ROBERTSON W.O., WRAY J.D.
Involvement of the central nervous system in infectious
mononucleosis in childhood.
Am. J. Dis. Child., 1956, 91, 490-494.
- 64 - SILVERSTEIN J.K., BERSTEIN T.C., STERN T.
Demonstration of heterophile antibodies in the cerebrospinal
fluid from patients with infectious mononucleosis.
J. Lab. Clin. Med., 1948, 33, 1204-1206.
- 64 bis - SILVERSTEIN A., STEINBERG G., NATHANSON N.
Nervous system involvement with infectious mononucleosis.
Arch. Neurol. 1972, 26, 353-358.
- 65 - SOHIER R.
- Mononucléose infectieuse.
Encycl. Méd. Chir. Paris. Maladies infectieuses et parasi-
taires. 1973, 8070 K 10.
- Diagnostic des maladies à virus. Editions médicales
Editions Médicales Flammarion, Paris 1964.
- 66 - SPRUNT T.P., EVANS F.A.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 1920, 31, 410-417.
- 67 - SWORN J.M., URICH H.
Acute encephalitis in infectious mononucleosis.
J. Pathol., 1970, 100, 201-205.

- 68 - TANNER O.R.
Ocular manifestations of infectious mononucleosis.
Arch. Opht. 1954, 51, 229.
- 69 - THELANDER R., SHAW E.B.
Infectious mononucleosis with special reference to cerebral complications.
Am. J. Dis. Child., 1941, 61, 1131-1145.
- 70 - TREPOZ M., GALLET M., VAN STRATTEN L.
A propos d'un cas de péricardite aiguë de la mononucléose infectieuse.
Lyon Médical, 1968, 3, 3, 707-722.
- 71 - VARET B.
La mononucléose infectieuse.
Nouvelle Presse Médicale, 1973, 2, 23, 1591-1596.
- 72 - VERLIAC F., LAMELIN J.P., MAGLOIRE C.
Deux complications inhabituelles de la mononucléose infectieuse;
Encéphalite mortelle et méningomyélite.
B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1963, 114, 2, 179-184.
- 73 - VILLOE J.L.
La mononucléose infectieuse. Intérêt actuel.
La Revue du Praticien, 1975, 25, 6, 4837-4838.
- 74 - WOODRUFFRK, MAC PHERSON A.J.
Severe haemolytic anaemia complicating infectious mononucleosis.
Aust. N.Z. J. Med., 1976, 6, 569-570.

